
**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Jana Lukášková

2013

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Doktorský studijní program
Pediatrie**

**Zavedení monitorace mozkových funkcí
u kriticky nemocných novorozenců**

Monitoring of brain activity in critical sick newborns

MUDr. Jana Lukášková

Školitel: Doc. MUDr. Zdeněk Kokštein, CSc.

Hradec Králové, 5.6.2013

Obhajoba dne:.....

Prohlášení autora

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat všem, kteří mi pomohli při tvorbě této disertační práce.

- Lékařům a sestrám novorozeneckého úseku Dětské kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové za pomoc při získávání dat.
- MUDr. Haně Kubinové za spolupráci při hodnocení dlouhodobého vývoje dětí v Poradně pro rizikové novorozence Dětské kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové.
- Klinickým psychologům PhDr. Michalu Homolkovi, Mgr. Dagmar Jakubské a Mgr. Marii Šťovíčkové za vývojové hodnocení pacientů pomocí vývojového skóre dle Bayleyové (BSID II).
- MUDr. Pavle Pokorné z Jednotky intenzivní péče Kliniky dětí a dorostu Všeobecné fakultní nemocnice v Praze za poskytnutí dat pacientů ke stanovení intraindividuální variability.
- Ing. Josefu Bukačovi MS., PhD. za pomoc při statistickém zpracování výsledků dat.

Zvláště bych chtěla poděkovat svému školiteli doc. MUDr. Zdeňku Kokšteinoovi, CSc. za to, že mi umožnil zaškolení v práci s CFM monitorem a v hodnocení aEEG a za jeho pomoc a trpělivé vedení při přípravě této práce.

Prohlášení autora	3
Poděkování	4
Obsah	5
Seznam použitých zkratk	7
1. Úvod do problematiky	9
<u>1.1. Úvod</u>	9
<u>1.2. Možnosti hodnocení mozkové aktivity</u>	10
1.2.1. Konvenční elektroencefalografie	10
1.2.2. EEG u novorozenců	12
1.2.3. Evokované potenciály	16
<u>1.3. Monitorování integrované amplitudy EEG aktivity</u>	18
1.3.1. Historie	18
1.3.2. Princip metody	19
1.3.3. Hodnocení aEEG křivek	24
1.3.4. Vliv farmakoterapie na aEEG křivku	31
<u>1.4. Perinatální hypoxie a hypoxicko-ischemická encefalopatie</u>	32
<u>1.5. Hodnocení vyžívání mozkové aktivity u nezralých novorozenců</u>	35
2. Cíle disertační práce	38
3. Hodnocení novorozenců s časným asfyktickým syndromem	39
<u>3.1. Metoda</u>	39
3.1.1. Hodnocení perinatální hypoxie	39
3.1.2. Hodnocení aEEG aktivity	39
3.1.3. Hodnocení krátkodobého a dlouhodobého vývoje	40
3.1.4. Význam biochemických ukazatelů a skóre dle Apgarové při hodnocení závažnosti hypoxie a dlouhodobého vývoje	40
3.1.5. Využití metody aEEG při indikaci k řízené hypotermii	41
3.1.6. Stanovení intraindividuální a interindividuální variability	42
<u>3.2. Soubor</u>	43
<u>3.3. Výsledky</u>	47
3.3.1. Hodnocení aEEG aktivity, krátkodobého a dlouhodobého vývoje	47
3.3.2. Hodnocení vztahu mezi aEEG křivkou a stupněm hypoxicko-ischemické encefalopatie	50

3.3.3. Hodnocení vztahu mezi aEEG a dlouhodobým vývojem	52
3.3.4. Hodnocení vztahu mezi stupněm hypoxicko-ischemické encefalopatie a dlouhodobým vývojem	54
3.3.5. Význam biochemických ukazatelů a skóre dle Apgarové při hodnocení závažnosti hypoxie a dlouhodobého vývoje	56
3.3.6. Využití metody aEEG při indikaci k řízené hypotermii	66
3.3.7. Stanovení intraindividuální a interindividuální variability	71
<u>3.4. Diskuze</u>	75
<u>3.5. Závěr</u>	79
4. Hodnocení vyžívání mozkové aktivity u nezralých novorozenců	80
4.1. Metoda	80
4.2. Soubor	80
4.3. Výsledky	82
4.4. Diskuze	85
4.5. Závěr	87
5. Použitá literatura	88
6. Příloha 1 – seznam použitých tabulek	92
7. Příloha 2 – seznam použitých grafů	93
8. Příloha 3 – seznam použitých obrázků	95

Seznam použitých zkratek

aEEG – integrovaná amplituda EEG aktivity
AS – skóre dle Apgarové
ATP – adenosintrifosfát
BE – base exces
BS – křivka typu burst suppression
BSID II – vývojové skóre dle Bayleyové
CFM – cerebral function monitor
CNS – centrální nervový systém
CNV – kontinuální normovoltážní křivka, normální křivka
ČAS – časný asfyktický syndrom
DNV – diskontinuální normovoltážní křivka
EEG – elektroencefalogram
EKG – elektrokardiogram
EP – evokované potenciály
FT – plochá křivka
g.t. – gestační týden
HIE – hypoxicko-ischemická encefalopatie
IUGR – intrauterinní růstová restrikce
IVH – intraventrikulární krvácení
LV – nízkovoltážní křivka
MRI – magnetická rezonance
NJIP – novorozenecká jednotka intenzivní péče
NREM – non-rapid eye movement
NPV – negativní prediktivní hodnota
pCO₂ – parciální tlak oxidu uhličitého
pO₂ – parciální tlak kyslíku
PPV – pozitivní prediktivní hodnota
PVL – periventrikulární leukomalácie
REM – rapid eye movement
SE – senzitivita
SEH – subependymální krvácení
SEP – somatosenzorické potenciály

SMR – středně těžká mentální retardace

SP – specificita

UZ – ultrazvuk

VEP – zrakové evokované potenciály

1. Úvod do problematiky

1.1. Úvod

Neonatologie je v posledních letech velmi progresivním oborem. Stále se zlepšující přístrojové vybavení jednotek intenzivní péče pro novorozence (NJIP) posunuje možnosti péče o extrémně nezralé novorozence a umožňuje zachraňovat i novorozence v kritickém stavu. Jedním z hlavních cílů kromě záchrany vlastního života je dosažení akceptovatelné kvality života a s tím související ochrana mozkových funkcí a zajištění optimálního neurologického a psychomotorického vývoje. Z tohoto důvodu by mělo být monitorování mozkové aktivity, stejně jako monitorování ostatních životních funkcí, běžnou součástí péče o novorozence hospitalizované na NJIP.

S vývojem nových diagnostických a léčebných postupů se zlepšují i možnosti neurologického sledování. Zobrazovací vyšetřovací metody jako ultrazvukové vyšetření (UZ) a magnetická rezonance (MRI) poskytují informace o strukturálních lézích mozku [17]. Elektroencefalografie (EEG) odráží elektrofyziologickou aktivitu mozku, je nástrojem poskytujícím informaci o aktuálním funkčním i metabolickém stavu mozku a možném výskytu epizod epileptické aktivity. Lze jej využít k hodnocení mozkové zralosti a pro detekci abnormálních vzorců upozorňujících na fokální a globální mozkové poškození [17, 26]. Konvenční EEG však není na většině pracovišť kdykoliv k dispozici a jeho hodnocení vyžaduje speciální znalosti a zkušenosti.

Alternativou k orientačnímu hodnocení mozkové aktivity je monitorování integrované amplitudy EEG aktivity (aEEG) přístrojem Cerebral function monitor (CFM) [24, 49]. Jedná se o jednoduchou a neinvazivní metodu vhodnou k hodnocení nejen aktuálního stavu mozkové aktivity, ale i k předpovědi dlouhodobého vývoje [2]. Lze ji využít u zralých novorozenců k hodnocení tíže hypoxického inzultu a k posouzení stupně závažnosti následné hypoxicko-ischemické encefalopatie (HIE) [24]. Umožňuje záchyt záchvatových stavů u zralých i nezralých novorozenců, které mohou probíhat klinicky nebo i bez klinického korelátu. Zároveň můžeme sledovat efekt antikonvulzivní terapie [12]. Využití aEEG není omezeno pouze na zralé novorozence s neonatální encefalopatií. Dalšími indikacemi mohou být neuroinfekce, metabolické poruchy, kongenitální malformace. Můžeme také sledovat maturaci mozkové aktivity nezralých novorozenců [8]. Lze zachytit vznik a následně hodnotit závažnost intraventrikulárního krvácení (IVH) [18, 49].

1.2. Možnosti hodnocení mozkové aktivity

O funkčním stavu mozku nás informují elektrofyziologická vyšetření. Základními metodami jsou konvenční elektroencefalografie a evokované potenciály. Výhodou elektrofyziologických metod je jejich výtěžnost bezprostředně po proběhlém inzultu. Naproti tomu nejčastěji používané UZ vyšetření mozku nám při hodnocení např. tíže prodělané hypoxie a dalšího postižení poskytuje informace až za 24 a více hodin po inzultu [24, 43].

1.2.1. Konvenční elektroencefalografie

Počátky poznávání elektrické mozkové aktivity, kdy bylo nutno dokázat její existenci a přesvědčit biology a lékaře, že mozek během své činnosti produkuje elektrickou aktivitu, sahají do období přibližně padesáti let po roce 1875. Již před tím byly známy bioelektrické změny vznikající při činnosti jiných částí těla zvířat a lidí. Tyto poznatky shrnul Biederman v roce 1878 v dvoudílné monografii. Dalšími pracemi, zabývajícími se bioelektrickou aktivitou mozku, byly disertace V. Danilevského v Moskvě a R. Catona v Londýně [27].

Mezníkem v uznání bioelektrické aktivity mozku v medicíně jsou Bergerovy práce, z nichž první publikoval v roce 1929. Fotozápisem prokázal světelné stopy, vychýlené zrcátkem citlivého strunového galvanometru, na který přiváděl signál ze dvojice elektrod rozložených frontálně a okcipitálně. Na základě této práce provedla cambridžská fyziologická škola podrobný výzkum a prokázala existenci bioelektrické aktivity mozku. V roce 1934 Adrian a Mathews publikovali rozhodující práci, na jejímž základě byla bioelektrická aktivita mozku definitivně uznána, zejména biopotenciálové změny v okcipitálních lalocích (rytmus alfa) [27].

Vlastní historie EEG začíná teprve v dalších letech, kdy bylo možno simultánně registrovat více EEG křivek z povrchu hlavy pomocí vícekanálového zesilovače. Kvalitativně nová EEG metodologie umožnila zjistit dosud neznámé souvislosti např. mezi elektrickým obrazem mozkové činnosti a epileptickým záchvatem [27].

Elektroencefalografie je pomocná elektrofyziologická vyšetřovací metoda, která umožňuje vyšetřit funkční vlastnosti mozku a jejich ovlivnění různými patologickými stavy [26]. Kolísající bioelektrické potenciály vytvářejí v záznamu potenciálové vlny, jejichž soubory vytvářejí mozkové rytmy. Kolísání je proměnné v čase a intenzitě. Můžeme zachytit jemné kolísání mozkových bioelektrických potenciálů, které jsou doprovodnými fenomény biochemických pochodů probíhajících v mozkové tkáni při její činnosti [26]. Neuronální akti-

vita je generována především z mozkové kůry. Regionální rozdíly zaznamenaných potenciálů odpovídají různé aktivitě jednotlivých mozkových částí [46]. Mozkové rytmy se mění s věkem a závisí na bdění či spánku [26].

V rutinní praxi je mozková aktivita snímána pomocí elektrod, které jsou umístěny na povrchu kalvy. Jiný typ snímání představuje elektrokortikografie, při které se elektrody umísťují přímo na duru nebo subdurální, a užívá se především k předoperační lokalizaci epileptických ložisek. Lze využít i speciálních elektrod jako nasofaryngeální, tympanální...atd. [46]

Bioelektrické potenciály jsou vedeny do snímací hlavice a jsou zesíleny. Potenciálové změny jsou dále registrovány na papíře nebo na monitoru. V praxi se používá 8 – 21 kanálové EEG. Elektrody se zapojují v mezinárodně uznaném systému 10-20, jsou pravidelně rozloženy po celém povrchu mozku a jejich různé propojení umožňuje zmapování a topickou diagnostiku elektrické aktivity mozku [46].

Při hodnocení EEG signálu se posuzuje především frekvence a amplituda. Rozeznáváme 4 základní rytmy: delta (0,5 – 1,5 Hz), theta (4 – 7,5 Hz), alfa (8 – 13 Hz), beta (více než 13 Hz) [26, 46]. Fyziologické změny EEG jsou určeny jednak aktuálním stavem vigility a jednak dosaženým vývojovým stupněm zralosti mozku. Velmi zjednodušeně lze říci, že u dostatečně vyvinutého mozku převládá při bdělosti rychlá beta aktivita o nízké amplitudě, při maximálním soustředění obvykle dominuje tzv. gama aktivita nad 20 Hz. S klesající vigilitou i věkem je frekvence pomalejší a amplituda relativně vyšší [26].

Mozkovou aktivitu lze prokázat již v 5. měsíci fetálního života intrauterinně. EEG se vyvíjí od narození až do 10 – 20 let věku. V nejtětlejším dětství od 3 – 4 měsíců po narození převažují vlny delta (1 – 3 Hz), frekvence se postupně zrychluje. Ve 4. měsíci věku se objevuje theta aktivita. Zhruba ve 3. trimenonu se jako dominantní rytmus objevuje posteriorní theta aktivita (kolem 5 – 6 Hz). Alfa aktivita s nízkou frekvencí a vysokou amplitudou se začíná objevovat ve druhé polovině 5. roku života. Otevřením očí nedochází k útlumu jako u klasického alfa rytmu, který se objevuje v 6 – 7 letech, ale frekvence je stále ještě pomalejší. Mezi 8. – 11. rokem ubývá theta aktivity a přibývá alfa rytmu, v prepubertálním období nastává přechodné zpomalení. Ve věku 15 let se již EEG obraz podobá záznamu dospělého člověka [27].

Dalším faktorem, který ovlivňuje EEG, je vigilita [26, 46]. Během ospalosti a spánku se objevují charakteristické změny. Spánek je aktivní děj řízený strukturami mozkového kmeň, zvláště meduly oblongaty a mesencefala. Bdění zajišťuje aktivační retikulární a aferentní systém. Postupná ztráta bdělosti je spojena se sinusoidálním rytmem alfa 9 – 11 Hz. Následuje aktivita se smíšenými frekvencemi EEG. I. stadium je spojeno s valivými pohyby očních

bulbů, ztrácí se alfa aktivita. Při přechodu do II. stadia se objevují výboje vln s frekvencí 12 – 16 Hz, které trvají 0,5 – 2 sec (spánková vřeténka), a ostré pomalé vlny (K-komplexy). Hluboký spánek III. – IV. stadia (slow wave sleep) je tvořen pomalými vlnami (1-2 Hz) s amplitudou nad 100 μ V. V dalších stádiích spánku je redukován svalový tonus s výjimkou očních svalů, které podléhají výbojům rychlých pohybů pod zavřenými víčky (REM spánek) [11, 27]. Současně dochází k desynchronizaci v EEG, což znamená nízkou voltáž s rychlými frekvencemi. První čtyři stadia se označují jako nonrapid eye movement (NREM) spánek nebo klidný, synchronizovaný spánek, který řídí nuclei raphe meduly oblongaty a mediátorem je serotonin. Poslední V. stadium je zpravidla označováno jako REM spánek nebo fast wave sleep, nesynchronní nebo desynchronizovaný spánek a je řízen z mesencefala dorzální tegmentální drahou do locus ceruleus, nucleus gigantocellularis a mediátorem je noradrenalin [11, 27].

EEG je klíčovou metodou v epileptologii a umožňuje zachytit charakteristické změny, které se označují jako specifické grafoelementy. U ostatních onemocnění sledujeme především změny základní aktivity, fokální i generalizované. Difuzní zpomalení nalézáme u mozkového edému v souvislosti např. s komocí, encefalitidou či metabolickým rozvratem, fokální pomalé vlny mohou provázet mozkovou kontuzi, tumor nebo jiný expanzivní proces. Fokální nebo regionální útlum aktivity může souviset s epidurálním nebo subdurálním krvácením. Vysokofrekvenční monomorfní beta vlny mohou být známkami předávkování některými léky (např. barbituráty, benzodiazepiny) [26].

1.2.2. EEG u novorozenců

Chování nejmenších dětí je organizováno do stavů, které mají určitou stálost, trvání a následnost. Jednotlivé stavy byly označeny jako pravidelný (klidný spánek), nepravidelný (aktivní) spánek, klidné bdění, aktivní bdění, usínání a pláč [6, 27].

Rozpoznání behaviorálních stavů má pro EEG vyšetření zásadní význam, protože charakter EEG aktivity je v jednotlivých stavech odlišný. Tyto stavy ještě nelze rozlišit u velmi nezralých dětí mezi 24. a 29. postkoncepčním týdnem. U těchto dětí je EEG diskontinuální a nepravidelné, téměř trvale je patrná určitá motorická aktivita a dýchání je nepravidelné. Bdění od paradoxního spánku je možné rozeznat okolo 30. postkoncepčního týdne, objevují se úseky klidného spánku. Všechny behaviorální stavy jsou patrné v době termínu porodu, kolem 40. týdne [27].

Ve 24. – 28. g.t. je aktivita převážně diskontinuální a je tvořena výboji polymorfních pomalých vln 0,3 – 1 Hz, střední až vysoké amplitudy (50 – 200 μ V), které jsou někdy superponované vlnami 6 – 10 Hz. Výboje trvají většinou několik sekund, vzácně jsou delší než jednu minutu. Objevují se převážně asynchronně ve 30 sec až 120 sec intervalech, během nichž převládají nízkovoltážní, smíšené, pomalé a nepravidelné vlny [27].

Ve 29. – 31. g.t. můžeme zachytit nedokonalou kontinuální aktivitu proměnlivé amplitudy, která je charakterizovaná vysokoamplitudovými semirytmičnými úseky trvajícími 15 – 30 sec, které se střídají s úseky nepravidelné aktivity střední amplitudy o trvání 5 – 15 sec. Tato aktivita bývá spojena s nepravidelným dýcháním, rychlými očními pohyby a s poklesem svalového tonu. Zaujímá okolo 25 % spánkového cyklu. Bývá přerušována nízkovoltážními úseky trvajícími 10 – 15 sec, které jsou spojené s celkovými pohyby. Převaha aktivity je nad zadními oblastmi. Je tvořena jednak pomalými okcipitálními vlnami (0,3 – 1 Hz) o vysoké až velmi vysoké amplitudě, které se vyskytují izolovaně i ve skupinách a jsou často bilaterálně synchronní. Na aktivitě zadních oblastí se dále podílejí pomalé, dosti pravidelné parietotemporální vlny (0,5 – 1 Hz) s amplitudou 75 – 150 μ V a s jistou bilaterální synchronií. Na tuto pomalou aktivitu nasedají rychlé rytmičké sledy (10 – 20 Hz) nízké amplitudy. Aktivita nad předními kvadranty má nižší amplitudu (50 – 120 μ V), bývá stranově synchronní a vlny (0,75 – 1 Hz) tvoří krátké sledy. Často jsou superponovány rychlou nízkovoltážní aktivitou. Nad předními oblastmi se vyskytují sledy aktivity theta (4 – 6 Hz) o trvání 1 – 3 sec. V této oblasti bývají také patrné bifázické potenciály, obvykle oboustranně synchronní. V temporálních oblastech jsou pomalé vlny superponovány spíše frekvencí 4 – 6 Hz [27].

Diskontinuální aktivita v tomto období je tvořena výboji smíšených vln střední až vysoké amplitudy, které trvají 3 – 5 sec, jsou nad oběma hemisférami synchronní asi v 50 – 60 %, s téměř plochými úseky o trvání 10 – 40 sec. Tato aktivita zaujímá asi 10 % spánkového cyklu a doprovází klidný spánek. Jednotlivé výboje se často od sebe značně liší amplitudou, frekvencí i tvarem vln, jsou tvořeny hlavně vlnami 0,5 – 1,5 Hz o amplitudě 50 – 100 μ V. Tyto vlny bývají superponovány rytmičnou aktivitou o frekvenci 10 – 20 Hz (10 – 50 μ V), která bývá často výraznější v předních svodech. Pomalé okcipitální svody tvoří jednak součást výbojů, jednak se sporadicky vyskytují v intervalech mezi výboji [27].

Semikontinuální aktivita zaujímá v tomto věku asi 40 % spánkového cyklu. Nízkovoltážní aktivita bývá patrná při velkých celkových pohybech a při pláči [27].

Ve 32. – 35. g.t. můžeme během paradoxního spánku pozorovat kontinuální aktivitu, která zaujímá asi 30 % spánkového cyklu. Převaha aktivity je stále nad zadními oblastmi. Prevládají v ní dosti nepravidelné vlny 0,5 – 1 Hz o amplitudě 75 – 150 μ V, které vytvářejí

krátké sledy a jsou hojně superponované rychlou rytmickou aktivitou (10 – 20 Hz) převážně nízké amplitudy (10 – 40 μV) a také rytmickými vlnami (4 – 5 Hz). Pomalé vlny nad oběma hemisférami jeví místy známky bilaterální synchronizace. Novým prvkem jsou krátké sledy vln 1 – 1,5 Hz (40 – 70 μV). Bifázické okcipitální pomalé vlny se v tomto věku vyskytují ojediněle. Nad předními kvadranty je aktivita méně výrazná, v zadních částech je nepravidelnější a obvykle nedosahuje 100 μV [27].

Diskontinuální aktivita, charakteristická pro klidný spánek, se vyskytuje asi ve 20 % spánkového cyklu. Je tvořena polymorfními vysokoamplitudovými výboji o trvání 3 – 5 sec, které jsou v 70 % bilaterálně synchronní, a 10 – 20 sec úseky velmi nízké smíšené aktivity. Na výbojích se podílejí vlny 0,5 – 1,5 Hz (50 – 150 μV), na něž nasedá rychlá nízkovoltážní aktivita (8 – 20 Hz, 10 – 20 μV) a sledy vln theta 4 – 6 Hz, které jsou výrazné zejména nad předními oblastmi a temporálně, kde dosahují 50 – 100 μV [27].

Semikontinuální aktivita se objevuje na přechodu mezi paradoxním a klidným spánkem. Podílejí se na ní jednak 15 – 20 sec úseky vysokovoltážní pomalé aktivity se superponovanými rychlými frekvencemi a poněkud kratší úseky s velmi nízkou nepravidelnou aktivitou. Zaujímá asi 30 % spánkového cyklu [27].

Nízkovoltážní aktivita se objevuje během velkých pohybů a při stimulaci (hluk, přebalování, zavádění žaludeční sondy apod.). Amplituda je výrazně snížena nad všemi oblastmi, pomalé vysokovoltážní vlny i rychlá superponovaná aktivita jsou potlačeny. Obvykle jsou patrné pouze nepravidelné vlny o 1 Hz a amplitudě 20 – 50 μV . Na konci pohybů se často objevuje výboj vln theta (4 – 5 Hz, 50 – 100 μV), který je někdy repetitivní a bývá výrazný zejména v předních svodech. Tyto výboje bývají také patrné na přechodech mezi paradoxním a klidným spánkem [27].

Ve 36 – 39. g.t. se kontinuální aktivita střední až vysoké voltáže vyznačuje menší amplitudou, ale zřetelnou frekvenční odlišností mezi předními a zadními oblastmi. Tento typ aktivity je spojen s paradoxním spánkem a zaujímá asi 50 % spánkového cyklu. Nad zadními oblastmi převládají pomalé a nepravidelné vlny 0,5 – 1 Hz (50 – 100 μV), které mohou vytvářet sledy dvou až čtyř vln a jeví známky bilaterální synchronie. K této aktivitě může být přimíseno malé množství vln 3 – 5 Hz (10 – 30 μV). Nad předními oblastmi jsou v popředí vlny 1 – 2 Hz, amplitudy 30 – 70 μV , které se často seskupují a bývají stranově synchronní. Na začátku paradoxního spánku jsou přimíseny krátké sledy vln 4 – 5 Hz (20 – 50 μV) a jsou výrazné zejména v předních temporálních svodech. Aktivita nad zadními i předními oblastmi je místy superponovaná krátkými sledy nízkých pravidelných vln (0 – 20 Hz, 10 – 20 μV), které bývají bilaterálně synchronní. Kontinuální vysokovoltážní aktivita je spojena s přecho-

dem do klidného spánku. Vyznačuje se vzrůstem amplitudy nad všemi oblastmi, všeobecným zmnožením pomalých frekvencí a epizodickým výskytem výbojů rychlé superponované aktivity 8 – 20 Hz (20 – 50 μ V). Je patrná asi v 5 – 10 % spánkového cyklu. Kontinuální aktivita střední amplitudy je charakteristická pro bdění. Je polymorfní, tvořena vlnami 0,5 – 6 Hz (20 – 80 μ V) a bez výraznější dominance nad některou oblastí [27].

Diskontinuální aktivita je typická střídáním polymorfních výbojů vysoké amplitudy, které jsou většinou oboustranně synchronní a trvají 3 – 6 sec, s nízkovoltážními až plochými úseky (5 – 15 sec). Výboje jsou tvořeny vlnami 0,75 – 2 Hz o amplitudě 50 – 150 μ V. Pomalejší vlny mívají maximum nad parietálními oblastmi, rychlejší vlny převládají spíše frontocentrálně. Nad předními oblastmi se na výbojích účastní i aktivita delta. Je výrazná superpozice rytmickými sledy o frekvenci 10 – 15 Hz o amplitudě 50 – 70 μ V. V intervalech mezi výboji bývá patrná smíšená nízkovoltážní aktivita, zejména v zadních svodech. Aktivita doprovází klidný spánek a zaujímá asi 20 % cyklu spánku [27].

U donošených novorozenců je během paradoxního spánku patrná kontinuální aktivita nízké až střední amplitudy a zaujímá asi 50 % spánkového cyklu. Vyznačuje se malým rozdílem mezi předními a zadními oblastmi. Vpředu bývá poněkud rychlejší, pravidelnější a nižší amplitudy než vzadu, kde bývá více pomalých a nepravidelných vln. Jde-li o paradoxní spánek, který následuje po klidném spánku, je aktivita v jeho první části převážně nízká a v popředí jsou několikasekundové úseky rytmické aktivity theta (4 – 7 Hz, 20 – 40 μ V s nepravidelnými vlnami 1 – 3 Hz (40 – 70 μ V). V druhé části této spánkové fáze a v paradoxním spánku, který následuje po bdění nebo předchází klidný spánek, má aktivita poněkud vyšší amplitudu. Nad předními oblastmi jsou patrné vlny 1 – 1,5 Hz, někdy arkádového tvaru, které vytvářejí bilaterálně synchronní sledy a strmé bifázické frontální potenciály. Polymorfní aktivita 0,75 – 3 Hz nad zadními oblastmi obvykle nepřesahuje 100 μ V. Občas se vyskytují skupiny rytmických vln 3 – 4 Hz s centrálním maximem. V novorozeneckém období za klidného spánku obvykle převládá aktivita střídavé amplitudy. Je tvořena generalizovanými výboji vysokovoltážních vln (100 – 170 μ V) 0,5 – 4 Hz, na něž mohou nasedat rychlejší frekvence. Na výbojích nad předními oblastmi se více podílí aktivita theta. Aktivita v intervalech mezi výboji, které jsou zpravidla kratší než 10 sec, je smíšená a nepravidelná (1 – 7 Hz) o nízké až střední amplitudě [27].

Na začátku klidného spánku se vyskytuje kontinuální vysokovoltážní aktivita, tvoří asi 10 % doby spánkového cyklu. Převládají v ní pomalé nepravidelné vlny 0,5 – 2 Hz, amplitudy 80 – 150 μ V, které jsou superponované nízkou aktivitou 3 – 8 Hz. Nad oběma předními

oblastmi bývají patrné bifázické strmé potenciály. Tento typ aktivity má podobný ráz nad všemi oblastmi, ale jen málo vyznačenou stranovou synchronií [27].

Nízkovoltážní aktivita doprovází bdění. Je patrná nad všemi oblastmi a obsahuje četné krátké rytmické sledy převážně vln theta ($0 - 40 \mu V$). V zadních svodech převažují nepravidelné vlny $1 - 3 \text{ Hz}$ ($30 - 60 \mu V$) [27].

U nezralých novorozenců s rozvojem intraventrikulárního krvácení (IVH) dochází k depresi základní aktivity. Elektrická záchvatová aktivita, často probíhající subklinicky, se objevuje u $60 - 70 \%$ dětí během vývoje závažného IVH. Vývoj periventrikulární leukomalácie (PVL) je také spojen s depresí EEG aktivity a záchytem záchvatové aktivity. Známkou rozvoje poškození bílé hmoty jsou pozitivní ostré Rolandické vlny, které se objevují většinou během prvního týdne věku a předcházejí rozvoji cyst detekovatelných při UZ vyšetření [6, 27].

Chronické EEG změny zahrnují dysorganizaci základní aktivity a opožděné vyzrávání. Pokud je v době termínu porodu opoždění více než dva týdny může být u nezralých novorozenců spojeno s rozvojem určitého postižení. Mírné prodloužení deprese v časném EEG a dysmaturita na pozdějších záznamech jsou pravděpodobně spojeny s postižením vývoje kognitivních funkcí [21].

1.2.3. Evokované potenciály

Evokované potenciály (EP) jsou další elektrofyziologickou metodou, která pomáhá při diagnostice lézí nervového systému. Tuto metodu popsal poprvé Dawson v r. 1947. Různé typy EP byly popsány v roce 1970 (zrakové, kmenové sluchové, somatosenzorické) [46].

EP jsou diskrétní změny elektrické aktivity nervového systému, navozené kvantifikovaným stylizovaným podnětem. Spontánní aktivita – spontánní potenciály korelují s klidovým nálezem na EEG. Podíl evokované odpovědi na současné základní aktivitě CNS se odhaduje na $0,1 - 10 \%$ [46].

Základní mechanismus aferentace představuje série navazujících dějů. Při působení vhodného podnětu vzniká v receptoru generátorový potenciál. Jeho velikost určuje množství a frekvenci nervových akčních potenciálů, které se šíří po připojeném nervovém vlákně. Akční potenciály procházejí mnoha drahami, které jsou tvořeny aferentními neurony, a dostávají se do specifické senzorické oblasti kůry. Cestou probíhá na synaptických spojích filtrace, integrace a další jevy. Do kůry se dostává jen výsledek těchto procesů. Ze specifické senzorické

oblasti se vzruchy šíří do asociačních oblastí kůry, kde nastává jejich další zpracování. Snímání se děje ze skalpu systémem zapojení elektrod 10–20 [26, 46].

Všechny elektrické odpovědi, které vznikají v nervové tkáni a jsou vyvolány vhodnými podněty specifické modalit (zrakové, sluchové, somatosenzorické), se shrnují pod pojem EP. U senzitivních systémů, které se vyšetřují (somatosenzorický, akustický, zrakový, vestibulární a čichový) je nejdůležitějším měřítkem pro hodnocení EP přítomnost vyvolané odpovědi a její latence [26].

Diagnostická metoda EP sleduje především rychlost vedení, se kterou se vzruchy šíří v jednotlivých drahách. Další sledované parametry jsou amplituda a tvar evokované odpovědi. Tyto veličiny závisejí mimo jiné na množství činných neuronů a na stupni nebo stadiu synchronizace, se kterou se vzruchy šíří vlákny aferentních drah [26, 46].

Vyšetření EP, s výjimkou pozdních kortikálních odpovědí, představuje funkční zhodnocení určité senzorické aferentní dráhy a umožňuje vyslovit závěr o jejich funkčních vlastnostech [26].

Zrakové EP (VEP) pomáhají diferencovat poruchy vizu od postižení optického nervu až po další části optické dráhy. Jedná se o bioelektrickou odpověď mozku na podráždění zrakových receptorů přesně definovaným podnětem. Na základě vyšetření VEP můžeme rozlišit mezi lézi prechiasmatickou, chiasmatickou a retrochiasmatickou [26, 46].

Pomocí sluchových EP lze detekovat poruchy na různé úrovni sluchové dráhy. Jedná se o projevy mozkové elektrické aktivity, které mají pevný časový vztah k definovaným sluchovým stimulům. Akustické EP jsou v současné době významnou objektivní metodou, která podává informaci o funkci sluchového systému u subjektů neschopných verbální komunikace, a jsou důležitým prostředkem v dětské audiologii. V současné době je pozornost zaměřena zvláště na časnou fázi části evokované odpovědi – elektrokocheleografii a kmenové sluchové potenciály [46].

Pomocí somatosenzorických EP (SEP) lze diferencovat lézi I. senzitivního neuronu, míšní lézi a subkortikální a kortikální léze. Jen některá poškození velkého mozku se projevují změnami SEP. Jedná se o postižení narušující thalamokortikální specifickou somatosenzorickou aferentací. Také byly popsány změny SEP u ložisek s frontoparietální lokalizací. Nejjednodušší a časnou změnou SEP, například při uzávěru velkých tepen nebo u intraparenchymového expanzivního procesu, je snížení amplitudy SEP [26, 46].

Tyto elektrofyziologické metody podávají cenné informace, nicméně většinou nejsou dostupné bezprostředně po přijetí nemocného novorozence na NJIP. Další limitací je většinou získání časově omezeného záznamu, na většině pracovišť není dostupné např. kontinuální EEG přímo na NJIP. Navíc hodnocení jak EEG, tak EP vyžaduje speciální znalosti a zkušenosti a je časově náročné.

1.3. Monitorování integrované amplitudy EEG aktivity (aEEG)

Potřeba kontinuálního monitorování mozkových funkcí v prostředí intenzivní péče vedla k vývoji nových metod. Jednou z nich je metoda monitorování integrované amplitudy EEG aktivity, která se rozšířila na jednotky intenzivní péče pro novorozence díky své jednoduchosti při aplikaci a interpretaci.

1.3.1. Historie

Za autory metody monitorování aEEG jsou považováni D. Maynard a P. Prior, kteří aEEG začali používat v šedesátých letech 20. století u dospělých pacientů [30,34,41,49]. Metoda CFM byla poprvé použita v Londýně jako výsledek EEG studií během otevřených kardiochirurgických operací (Fischer – Williams a Cooper, 1964) a na jednotkách intenzivní péče (Prior, Volavka, 1968) [30].

Během kardiochirurgických operací byla metoda využita k zachytu inadekvátní cerebrální perfuze ve spojení s hypotenzí a periodami komorové fibrilace. CFM záznam ukázal depresi mozkové aktivity při selhání cerebrální perfuze. Při rychlém obnovení prokrvení mozku s nárůstem amplitudy na CFM záznamu nebylo prokázáno pooperační poškození mozku, zatímco u pacientů s přetrvávající depresí CFM aktivity byly pooperačně prokázány neurologické abnormality [30, 41].

Metoda byla dále využívána k monitorování pacientů po kardiopulmonální resuscitaci, kdy bylo hlavním problémem hodnocení cerebrálních funkcí při neobnovení vědomí. Po zahájení CFM monitorování bylo možné hodnotit zlepšení nebo naopak další deterioraci mozkových funkcí [30].

Vzhledem k jednoduchosti a dostupnosti této metody bylo uvažováno o dalších aplikacích jako například hodnocení nástupu účinku a hloubky anestezie, délky působení nových anestetik a dalších léků, hodnocení pacientů s metabolickou encefalopatií hepatálního nebo renálního původu, dále během hemodialýzy a při hodnocení účinnosti podobných typů léčby [34].

V neonatologii se začala tato metoda využívat koncem osmdesátých let 20. století zejména ve Švédsku a v Nizozemí. Hlavní aplikací bylo monitorování novorozenců po hypoxickém inzultu a časné určení prognózy následného neurologického vývoje, posléze i možnost hodnocení efektivnosti hypotermické léčby [2, 17, 43].

1.3.2. Princip metody aEEG

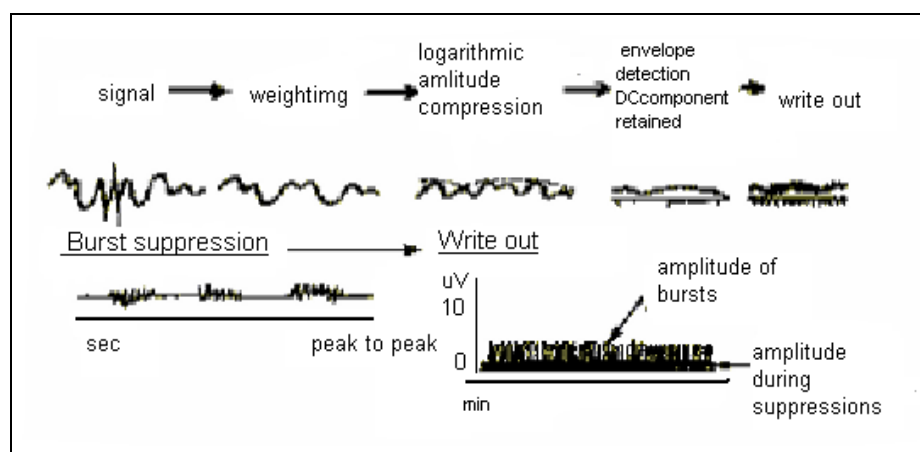
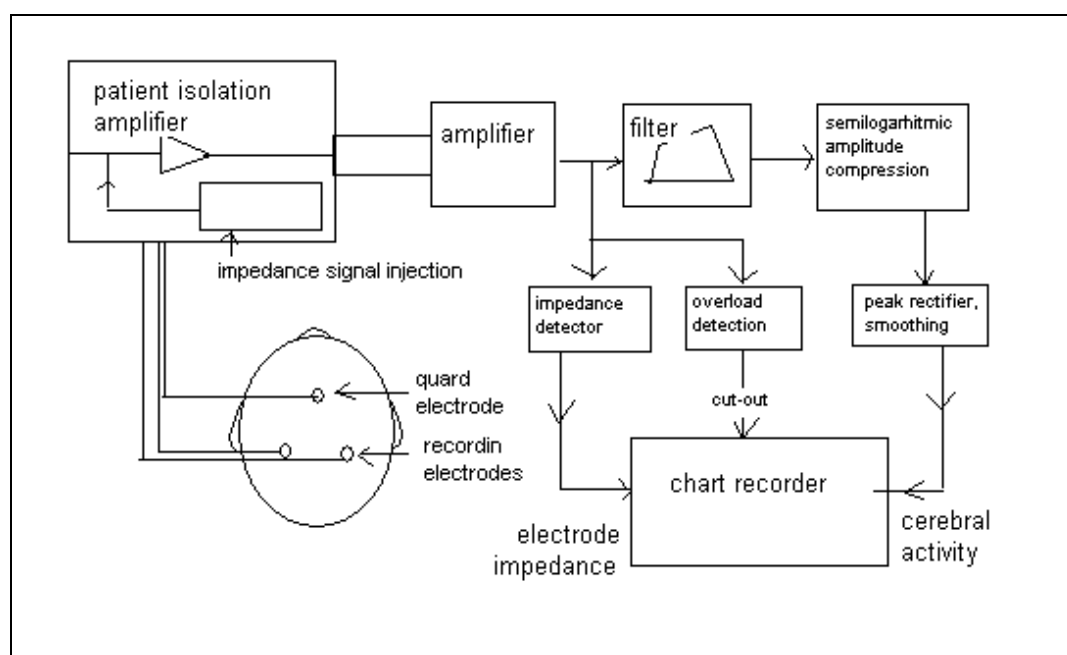
Metoda je založena na snímání EEG aktivity ze dvou elektrod umístěných zpravidla parietálně, (P3,P4, event C3, C4 podle klasifikace 10-20). Ke snímání aEEG aktivity je možné použít elektrody jehlové (intradermální), kalíškové nebo hydrogelové. Podmínkou získání kvalitního signálu je nízká impedance pod 10 k Ω , kterou nejlépe dosáhneme při použití jehlových elektrod. [2, 24, 49]. Při použití neinvazivních elektrod kalíškových nebo hydrogelových je nutná příprava pokožky – očištění, odmaštění a použití abrazivního gelu. Pomůcky k aplikaci elektrod, jejich typy a umístění jsou na obr. 1.

Signál je zesílen a filtrován, kdy jsou potlačeny frekvence pod 2 Hz a nad 15 Hz, tím se odstraní artefakty způsobené pocením, svalovým třesem a elektrickou interferencí. Signál je dále usměrněn převedením do pozitivních hodnot a jeho amplituda je po 10 sekundových krocích integrována a převedena do semilogaritmické stupnice (osa y). Výsledkem je, že i malé změny v oblasti nízkých voltáží (pod 10 μ V) se projevují mnohem výrazněji, nežli i velké změny v oblasti vyšších voltáží (nad 10 μ V a zejména nad 25 μ V). Křivka je komprimována v čase (osa x): na záznamu obvykle 1 cm odpovídá 10 minutám [2, 24, 30, 47, 49] (Obr. 2).

Obr. 1: Pomůcky k aplikaci elektrod, typy elektrod, zapojení kališkových a hydrogelových elektrod



Obr. 2: Schéma vzniku aEEG záznamu



Přednostmi metody jsou možnost dlouhodobého monitorování změn a trendů elektrické mozkové aktivity, relativně snadné rozpoznání jednotlivých vzorců záznamu a s tím související poměrně nenáročná interpretace.

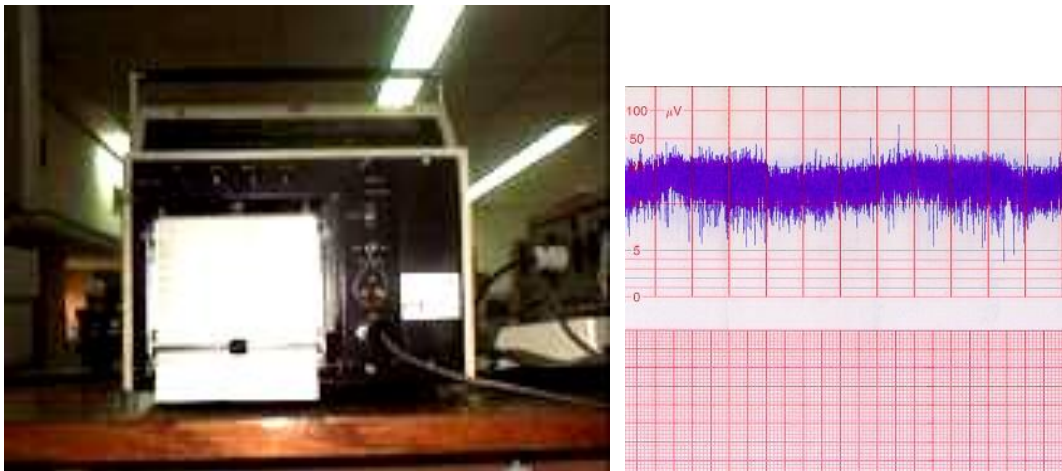
Relativní jednoduchost metody je spojena samozřejmě s určitou redukcí informace. Metoda bere v úvahu pouze jeden aspekt EEG aktivity – amplitudu. Amplituda je velmi důležitý parametr, je třeba ji interpretovat obezřetně, neboť voltáž může být ovlivněna např. vzdáleností elektrod, edémem podkoží, extracerebrálními signály jako je EKG nebo vysokofrekvenční ventilace apod. [17]. Je odhlédnuto od dalších ukazatelů jako je frekvence, tvar a variabilita EEG signálu. Jsou snímány potenciálové změny jen mezi dvěma místy krania, nemůžeme tedy hodnotit fokální nebo unilaterální abnormity. Nelze zachytit paroxysmální aktivitu trvající méně než 30 sec, ani rozpoznat potenciály charakteristické pro periventriculární leukomalácii [6, 35].

Hodnocení aEEG je metoda neinvazivní, kterou lze snadno a rychle pacientovi aplikovat, neovlivňuje rutinní lékařskou a ošetrovatelskou péči a může být hodnocena zaškoleným lékařem přímo u lůžka pacienta. Je to však metoda orientační, která by měla přispět ke stanovení diagnózy, terapeutického postupu a další prognózy. Metoda nenahrazuje ani standardní elektroencefalografii, ani zobrazovací vyšetření mozku.

Původní monitory byly analogové, křivky se zaznamenávaly na milimetrový papír, kde byla zobrazena pouze CFM křivka a impedanční křivka (Lectromed). V současné době byly tyto monitory nahrazeny novými digitálními přístroji (obr. 3). Kromě možnosti sledování křivky na monitoru, zaznamenání aplikace léku, manipulace s dítětem atd. umožňují sledovat i konvenční EEG křivku v daném svodu. Novější monitory již zahrnují další funkce, jako možnost dvoukanálového monitorování, a tím i možnost zachytu unilaterálního procesu, což může být výhodné při intracerebrálním krvácení, event. při vzniku ischemického ložiska.

Obr. 3: Jednotlivé typy aEEG monitorů – 1. analogový přístroj (Lectromed), 2. digitální monitory (CFM 6000, CFAM4, BRM2, NicoletOne)

1.



2.



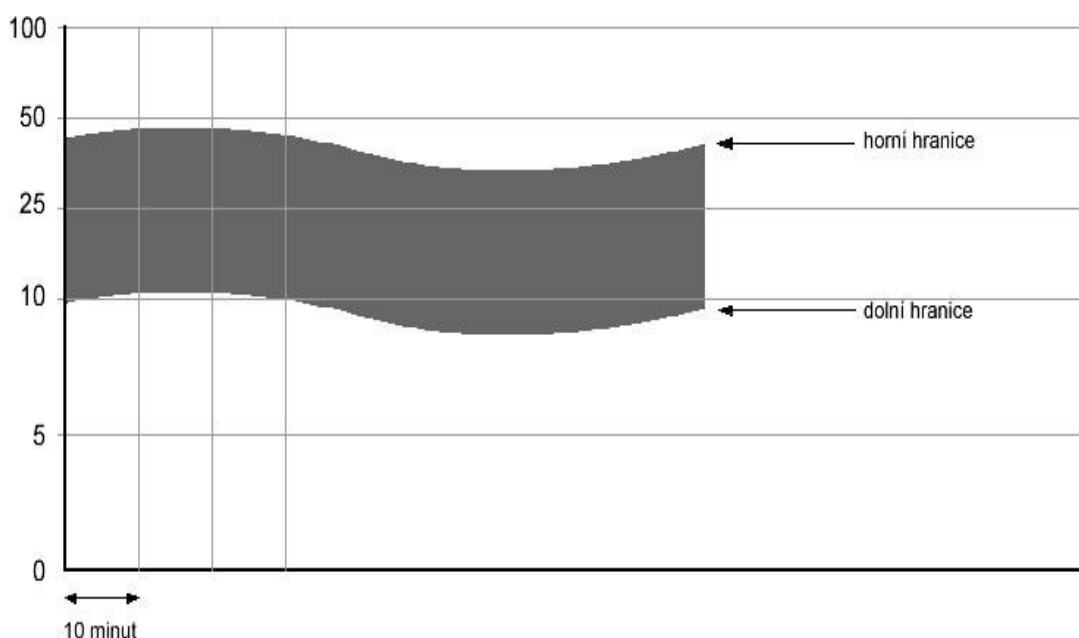
1.3.3. Hodnocení aEEG záznamu

Hodnocení aEEG záznamu se postupně vyvíjelo. V roce 2006 byla vytvořena v současné době užívaná klasifikace (viz níže), která sjednotila hodnocení aEEG u zralých a nezralých novorozenců. Při hodnocení základní aktivity sledujeme amplitudu záznamu. Dalšími hodnocenými parametry jsou přítomnost cyklických změn a výskyt záchvatové aktivity [2, 6, 19].

Při hodnocení aEEG využíváme tuto terminologii (obr. 4):

1. Pásma – část záznamu, která je zobrazena nejsytěji, nejsou zařazeny jednotlivé výchyly, které přesahují nejsytější část směrem nahoru nebo dolů.
2. Horní a dolní hranice pásma – horní a dolní okraj nejsytější části záznamu, jsou stanoveny interpretujícím odhadem, udávají se v μV podle stupnice zobrazené na záznamu.
3. Šířka pásma – rozdíl mezi horní a dolní hranicí pásma, udává se v μV .

Obr. 4: Schéma normální křivky – sytě vyznačeno pásmo, šipkami jsou označeny horní a dolní hranice pásma



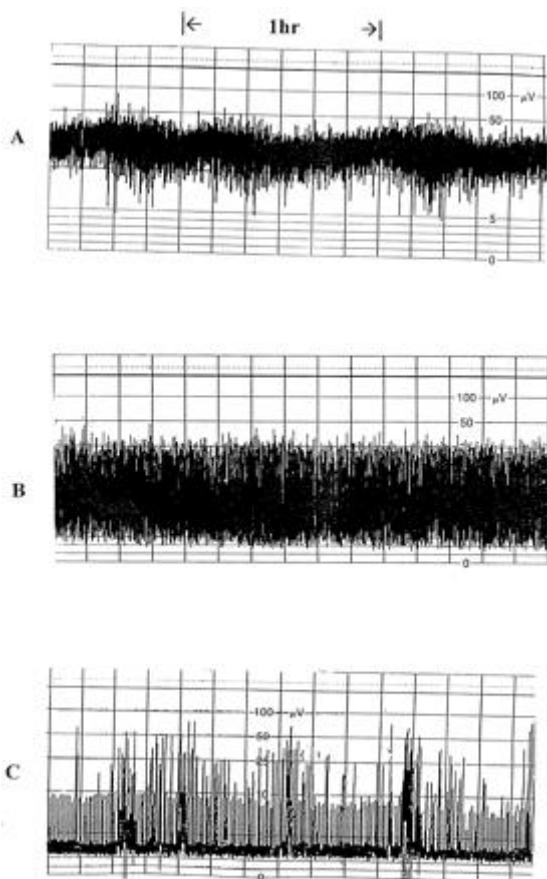
Hodnocení základní aktivity

Původní klasifikace dle al Naqeeba hodnotila křivky podle amplitudy základní aktivity, kdy byly rozlišovány 3 základní typy křivek [2] (obr. 5):

1. normální záznam – kde horní hranice pásma je vyšší než 10 μV a dolní hranice byla nad 5 μV
2. středně abnormální záznam – charakterizován horní hranicí pásma nad 10 μV a dolní hranicí pásma pod 5 μV
3. závažně abnormální, deprimovaný záznam – kdy horní hranice pásma nedosahuje 10 μV a dolní hranice je pod 5 μV

Obr. 5: Hodnocení aEEG záznamu dle al Naqeeba

A – normální záznam, B – středně abnormální záznam, C – těžce abnormální záznam



Tato klasifikace byla využita pro hodnocení normální a abnormální aEEG křivky u donošených novorozenců v multicentrické studii, která byla zaměřena na zkoumání efektivity terapeutického podchlazování CNS u asfyktických novorozenců [3].

V roce 2006 byla vytvořena klasifikace, která hodnotí aEEG podle vzorců (obr. 6). Tuto klasifikaci lze aplikovat k hodnocení aEEG křivek u zralých, ale i nezralých novorozenců [19].

1. Normální vzorec (CNV – continuous normal voltage) – u donošených novorozenců je dolní hranice pásma $7 - 10 \mu\text{V}$ a horní hranice pásma $10 - 25 \mu\text{V}$, nedonošení novorozenci mají pásmo širší: mezi $5 - 50 \mu\text{V}$. Tomuto aEEG vzorci odpovídá ve standardním EEG záznamu křivka, jejíž voltáž neklesá k izoelektrické úrovni a je tedy kontinuální.
2. Středně abnormální vzorec (DNV – discontinuous normal voltage) – je charakterizován dolní hranicí pásma pod $5 \mu\text{V}$, která není stálá a trvale kolísá, a horní hranicí nad $10 \mu\text{V}$. U nedonošených novorozenců před 34. gestačním týdnem je tento vzorec normální. Tomuto aEEG vzorci odpovídá standardní EEG záznam, v němž se střídají téměř inaktivní úseky s úseky aktivními, a standardní EEG křivka se proto jeví jako diskontinuální. Od vzorce „burst-suppression“ se odlišuje zmíněným kolísáním dolní hranice pásma.
3. Vzorec „výboj-oploštění“ (BS – burst-suppression) – se vyznačuje úzkým pásmem, jehož dolní hranice nekolísá a je pod $2 \mu\text{V}$ a horní hranice je pod $10 \mu\text{V}$. Na toto nízkovoltážní pásmo nasedají jednotlivé výchyly přesahující $25 \mu\text{V}$. Podle frekvence jednotlivých výchylek se rozlišuje typ BS+ (s vysokou hustotou výbojů – více než 100/hod) a typ BS- (s nízkou hustotou výbojů – méně než 100/hod). Vzorec je abnormální, prognóza je nejistá.
4. Nízkovoltážní vzorec (LV – low voltage) – je charakterizován trvale úzkým a nízkovoltážním pásmem s horní hranicí okolo nebo pod $5 \mu\text{V}$. Je považován za těžce abnormální.
5. Plochý vzorec (FT – flat trace, inaktivní) – velmi úzké a nízkovoltážní pásmo pod $5 \mu\text{V}$. Reprezentuje elektrickou inaktivitu a je velmi těžce abnormální.

Obr. 6: Typy aEEG křivek

CNV – normální křivka s minimální amplitudou 7 – 10 μV a maximální 10 – 25 μV

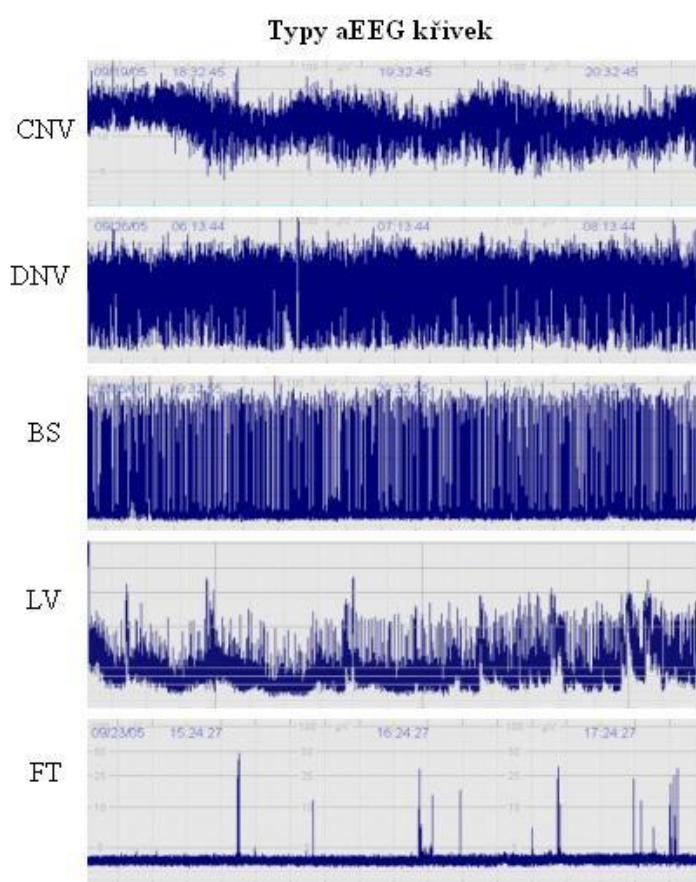
DNV – mírně abnormální křivka s minimální amplitudou pod 5 μV a maximální amplitudou nad 10 μV

Patologický záznam – s minimální amplitudou pod 5 μV a maximální nedosahující 10 μV :

BS – křivka „výboj-oploštění“

LV – nízkovoltážní křivka

FT – plochá křivka



Hodnocení cyklických změn

Dalším hodnotícím kritériem je přítomnost cyklických změn, které lze rozlišit již na záznamu trvajícím dvě hodiny. Tyto změny amplitudy jsou také označovány jako periody spánek – bdění (sleep – wake cycling). Jsou charakterizovány sinusoidním kolísáním zejména dolní hranice pásma. Střídají se úseky, kdy je pásmo lokalizováno do vyšších oblastí voltážní stupnice a bývá širší (výrazněji u nedonošených dětí), s úseky, kdy je pásmo lokalizováno do nižších oblastí voltážní stupnice a bývá užší. Širší úseky odpovídají „klidnému spánku“ s pravidelným dýcháním, motorickým klidem a s přibývajícím gestačním věkem se prodlužují. Užší úseky odpovídají „aktivnímu spánku“ s očními pohyby, s drobnými pohyby končetin, s občasnou mimikou a celkovými pohyby a s gestačním věkem se zkracují [2, 17, 37, 43]. Fyziologický spánkový cyklus, během kterého se vystřídají obě spánkové fáze, trvá u nejmenších dětí asi 60 minut. U fyziologických novorozenců se spánkový cyklus ustavuje v průběhu prvních 24 hodin po narození. Nejsou-li cyklické změny patrné ani po 36 hodinách, jedná se nepochybně o abnormitu upozorňující na postižení mozkového kmene [6, 19]. U novorozenců s mírnou až středně těžkou hypoxicko-ischemickou encefalopatií bývá přítomnost cyklických změn v prvních 36 hodinách spojena s dobrým neurologickým vývojem [12, 20, 33, 49].

Klasifikace cyklických změn dle Osredkar [33]:

1. normální cyklické změny – při normální kontinuální aktivitě, dolní hranice pásma je vždy $>5 \mu V$
2. lehce abnormální cyklické změny – suboptimální, kdy dolní hranice pásma v průběhu klidného spánku zasahuje $<5 \mu V$
3. abnormální cyklické změny – v průběhu abnormální, diskontinuální křivky, dolní hranice je trvale $< 5 \mu V$
4. absence cyklických změn

Při hodnocení gestačního věku je vhodnější následující hodnocení (Hot topics in neonatal neurology):

1. žádné cyklické změny
2. nezralé cyklické změny – určitá cyklická variace, ale není zatím plně vyvinuta
3. vyvinuté cyklické změny – jasně vyjádřené sinusoidní kolísání základní aktivity s trváním cyklu 20 minut.

Hodnocení záchvatové aktivity

Novorozenecké křeče mohou upozornit na možné poškození mozku. Většina novorozeneckých křečí se objevuje během několika prvních dnů. Novorozenecké křeče mohou probíhat jako klinické, které mohou být fokální nebo generalizované, subklinické (bez klinické odezvy) nebo tzv. subtilní křeče, které jsou obvykle jemné, s pohybovými automaticky jako je žmoulání, žvýkání, mrkání a rychlé otevírání očí nebo pod obrazem apnoí [15]. Rozpoznání záchvatové aktivity je důležité pro včasné zahájení odpovídajících vyšetření a terapie.

Kontinuální záznam EEG často odhalí „elektroklinickou disociaci“, záchvatovou aktivitu probíhající bez klinické manifestace, může být spojena se zahájením antikonvulzivní terapie phenobarbitalem nebo phenytoinem. Efekt antikonvulzivní terapie pak můžeme sledovat pouze použitím kontinuálního EEG nebo aEEG záznamu [19, 43, 49].

Subklinická paroxysmální aktivita nebyla bez použití kontinuálního monitorování detekována, proto je aktuální diskuze, zda tyto subklinicky probíhající záchvaty léčit. Dle některých prací mají tyto neléčené subklinické křeče negativní vliv na další neurologický vývoj [45].

Paroxysmální elektrická záchvatová aktivita je na aEEG většinou zaznamenána jako rychlý nárůst dolní hranice křivky, po kterém často následuje krátká perioda deprese základní aktivity.

Při monitorování aEEG rozlišujeme [17, 49] (obr.7):

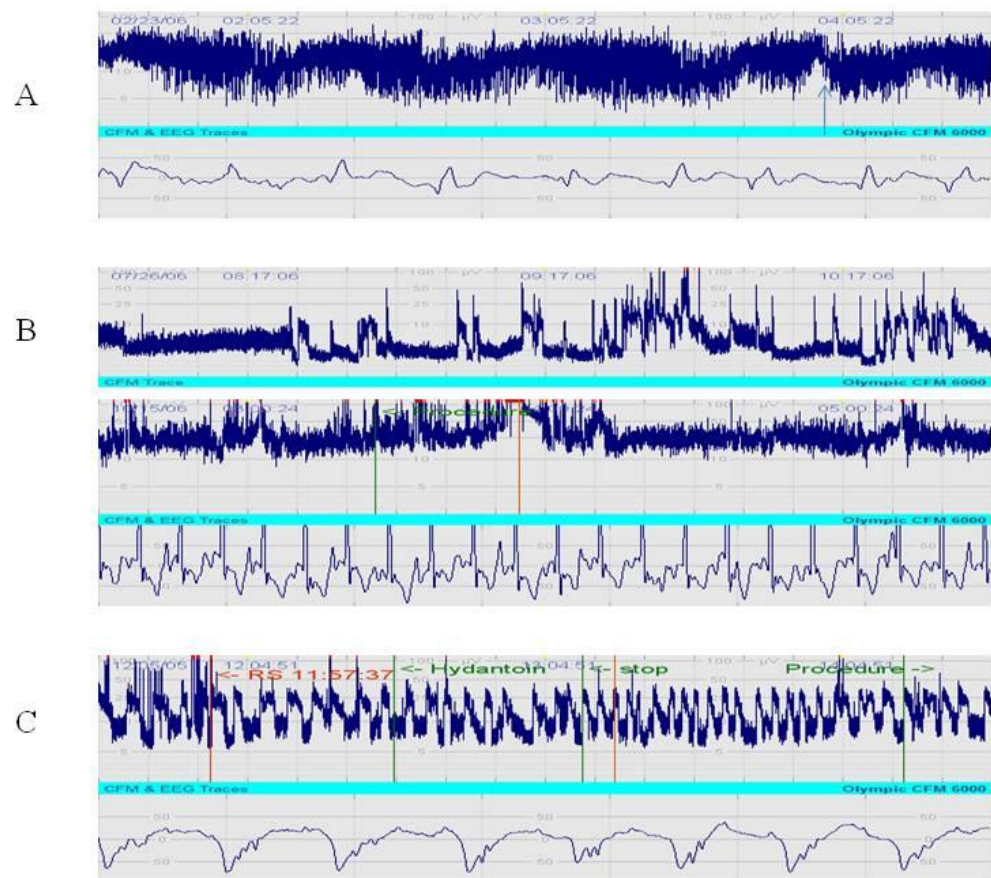
1. jednotlivé (solitární) křeče
2. opakovanou (repetitivní) záchvatovou aktivitu, kdy se jednotlivé křeče objevují v intervalech kratších než 30 minut
3. status epilepticus obvykle vytváří typickou pilovitou křivku, ale někdy lze zachytit pouze kontinuální nárůst amplitudy záznamu

Vzhledem k tomu, že podobný nárůst amplitudy může způsobit např. manipulace při ošetrovatelské péči a mohlo by tak dojít k chybné interpretaci záznamu, je nutné zaznamenat veškerou manipulaci s dítětem. K rozlišení artefaktů od skutečné záchvatové aktivity lze u nových digitálních monitorů využít simultánní zobrazení konvenční EEG křivky.

Při hodnocení záchvatové aktivity nám aEEG slouží jako pomocná orientační metoda, kterou je nutné doplnit konvenčním EEG. Je však velmi dobře využitelná k hodnocení efektu antikonvulzivní terapie u potvrzené epileptické aktivity. Tato metoda většinou selhává u velmi krátce trvajících výbojů (méně než 30 sec), u fokálních křečí a záchvatové aktivity o velmi nízké voltáži [35,49].

Obr. 7: Hodnocení záchvatové aktivity na aEEG

A – jednotlivé křeče, B – opakovaná záchvatová aktivita, C – status epilepticus



1.3.4. Vliv farmakoterapie na aEEG křivku

Během péče o nemocné novorozence na NJIP se užívá řada léků, které mohou ovlivnit základní mozkovou aktivitu a musí být zaznamenány při monitorování aEEG. Jedná se zejména o léky se sedativním účinkem a antikonvulziva, po kterých dochází k přechodné depresi základní aktivity, která je charakterizována celkovou depresí amplitudy až změnou charakteru křivky, např. křivka typu CNV se změní v DNV, DNV v BS. Při záznamu křivky BS dochází ke snížení počtu výbojů za hodinu a prodloužení intervalu mezi jednotlivými výboji. Trvání deprese základní aktivity se pohybuje od minut (surfaktant, morfin, diazepam) až po hodiny (morfin, sufentanil, vyšší dávky fenobarbitalu). Podávání sufentanilu může být spojeno s vymizením cyklických změn [16, 19, 39].

Nejčastěji pozorujeme změny po podání fenobarbitalu, který je lékem první volby při novorozeneckých křečích. Po podání dávky do 20 mg/kg bývá efekt jen přechodný, po podání vyšších dávek může dojít k dlouhodobější depresi základní aktivity [39]. Efekt fenobarbitalu je výraznější u novorozenců se závažnějším poškozením mozku, při předávkování fenobarbitalu trvá deprese základní aktivity do vyklesání hladiny k terapeutickému rozmezí. Výraznější vliv byl také pozorován u nezralých novorozenců [19, 49].

Podobný efekt na aEEG aktivitu má i podání midazolamu. Byly pozorovány akutní změny základní aktivity bezprostředně po podání nasycovací dávky midazolamu, deprese křivky trvá obvykle do 30 – 120 minut. Výraznější efekt ve smyslu změny křivky na BS byl pozorován u novorozenců se závažnějším stupněm hypoxického poškození, kde může hrát roli vyšší sérová hladina a pomalejší odbourávání midazolamu [19].

1.4. Perinatální hypoxie a hypoxicko-ischemická encefalopatie

Perinatální asfyxií myslíme stav, kdy dochází k poruše dodávky kyslíku tkáním plodu nebo novorozence, jehož následkem dojde k poklesu srdeční frekvence, nerovnováhy v krevních plynech ve smyslu nárůstu pCO₂ a poklesu pO₂, nedostatečné perfuzi tkání, především mozku. Perinatální hypoxie je multisystémové onemocnění, kdy prognosticky nejzávažnější je postižení mozku s obrazem hypoxicko-ischemické encefalopatie (HIE).

Rozvoj HIE jako následek proběhlé perinatální asfyxie představuje stále velký problém současné neonatologie a následné péče o děti se závažnými neurologickými následky. Incidence HIE zůstává již mnoho let konstantní (3 – 4/1000) [31,43]. Z přeživších novorozenců 15 – 20 % zemře v novorozeneckém období a u 25 % se rozvine závažné a trvalé postižení vývoje zahrnující mentální retardaci, dětskou mozkovou obrnu, hyperaktivitu a epilepsii. Následky proběhlé HIE postihují nejenom pacienta, ale i jeho rodinu a celou společnost. Cílem péče o tyto děti v posledních letech je využít možné terapeutické prostředky k zmírnění postižení mozku [24,37].

Perinatální hypoxii stanovujeme na základě těchto kritérií:

1. metabolická nebo smíšená acidóza ($\text{pH} \leq 7,0$) v krevních plynech z pupečnickové arterie
2. nízké skóre dle Apgarové v 5. minutě života (0 – 3)
3. klinické a neurologické příznaky v časném neonatálním období
4. multiorgánové poškození

Příčinami vzniku perinatální hypoxie u zralých novorozenců mohou být:

1. antepartálně – diabetes matky, preeklampsie, fetální malformace, intrauterinní růstová restrikce, postmaturita, placentární insuficience
2. intrapartálně – kefalopelvický nepoměr, porod koncem pánevním, mekoniem zkalená plodová voda, komprese pupečníku, abrupce placenty, protražovaný porod, infekce matky
3. postpartálně – vrozené vývojové vady, onemocnění plic, poruchy adaptace, opakované apnoe a sepse s cirkulačním šokem

Rozvoj poškození mozku po hypoxicko-ischemickém infarktu je vyvíjející se proces, který je zahájen akutním infarktem a přechází do reperfúzní fáze. Principem neurologického poškození vedoucího k rozvoji HIE je deprivace dodávky kyslíku a glukózy, která vede k primárnímu energetickému selhání a zahajuje kaskádu biochemických pochodů, které vedou k buněčné dysfunkci a smrti. Následuje reperfúzní poškození, které dále zhoršuje cerebrální metabolismus narůstajícím oxidativním stresem [9, 20].

Doba trvání tzv. terapeutického okna se předpokládá pouze několik málo hodin (2 – 6 po narození). Těžká asfyxie v perinatálním a časném postnatálním období může mít nepříznivé následky z hlediska krátkodobého i dlouhodobého neurologického vývoje. Určení prognózy pouze na základě neurologického vyšetření je velmi obtížné, v klinické praxi se používá klasifikace HIE Sarnat – Sarnat (tab. 1) [12, 13, 24]. Zobrazovací metody jako ultrasonografie a MRI mozku jsou z prognostického hlediska velmi cenné, ale až za 24 a více hodin po porodu. Základní EEG aktivita je vhodným diagnostickým a prognostickým ukazatelem, konvenční EEG však není vždy dostupné jen několik málo hodin po infarktu, navíc získáme záznam jen v určitém časovém úseku [37].

V současné době se zájem obrací k neuroprotektivním metodám, zejména k řízení hypotermie, ať celotělové nebo selektivní. Na základě výsledků experimentálních a klinických studií se tato metoda rozšířila do klinické praxe ve světě i v České republice. Experimentální studie na zvířatech prokázaly, že redukce tělesné teploty o 3 – 4 °C po hypoxicko-ischemickém nebo jiném neuronálním poškození chrání cerebrální energetický metabolismus, redukuje cytotoxický edém, snižuje histologické poškození a zlepšuje tak neurologický vývoj. Vzhledem k tomu, že úspěch hypotermie je vázán na velmi časně zahájení (ideálně do 6 hodin), objevuje se problém, zda je možné přesně a včas vybrat pacienty vhodné k zahájení hypotermie [3, 38, 42]. Výsledky dokazují, že snímání integrované amplitudy EEG aktivity (aEEG) brzy po narození umožní predikci možného neurologického poškození po proběhlé hypoxii již v 6 hodinách života a nabízí tak vhodnou metodu výběru pacientů k hypotermii [3, 4, 5, 38].

Tab. 1: Schéma hodnocení stupně hypoxicko-ischemické encefalopatie (Sarnat-Sarnat)

Parametr	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3
Stav vědomí	Dráždivý	Letargický, obluzený	Stuporózní
Svalový tonus	Normální	Lehká hypotonie	Atonie
Postura	Lehká distální flexe	Silná distální flexe	Intermitentní decerebrace
Reflexy svalové	Zvýšené	Zvýšené	Snížené nebo chybějí
Segmentální myoklonus	Přítomen	Přítomen	Chybí
Sací reflex	Slabý	Slabý nebo chybí	Chybí
Moro reflex	Silný, snadno výbavný	Slabý, neúplný, těžko Výbavný	Chybí
Okulovestibulární reflex	Normální	Zvýšený	Snížený nebo chybí
Tonické šíjní reflexy	Mírný	Zvýšený	Snížený nebo chybí
Autonomní systém	Sympatikotonus	Parasympatikotonus	Oba systémy utlumené
Zornice	Mydriáza	Miosa	Různá, slabá fotoreakce
Srdeční frekvence	Tachykardie	Bradykardie	Různá
Bronchiální sekrece a slinění	Slabé	Profuzní	Různá
Motilita GIT	Normální nebo snížená	Zvýšená, průjem	Různá
Křeče	Žádné	Časté, fokální nebo Multifokální	Vzácné
EEG záznam	Normální	Variabilní změny, křeče, hroty a vlny	Periodické výboje, suprese, později totální suprese
Trvání	Do 24 hodin	2 – 14 dnů	Hodiny až týdny

1.5. Hodnocení vyzrávání základní mozkové aktivity u nezralých novorozenců

Pokroky v novorozenecké intenzivní péči během posledních let vedly k nárůstu počtu přežívajících extrémně nezralých novorozenců, s tím je ale spojena vyšší morbidita zejména v oblasti psychomotorického vývoje. Jedním z cílů moderní neonatologie je prevence poškození mozku u těchto pacientů [32]. Časná identifikace a modifikace možných škodlivých vnějších vlivů může pomoci při prevenci sekundárního poškození mozku.

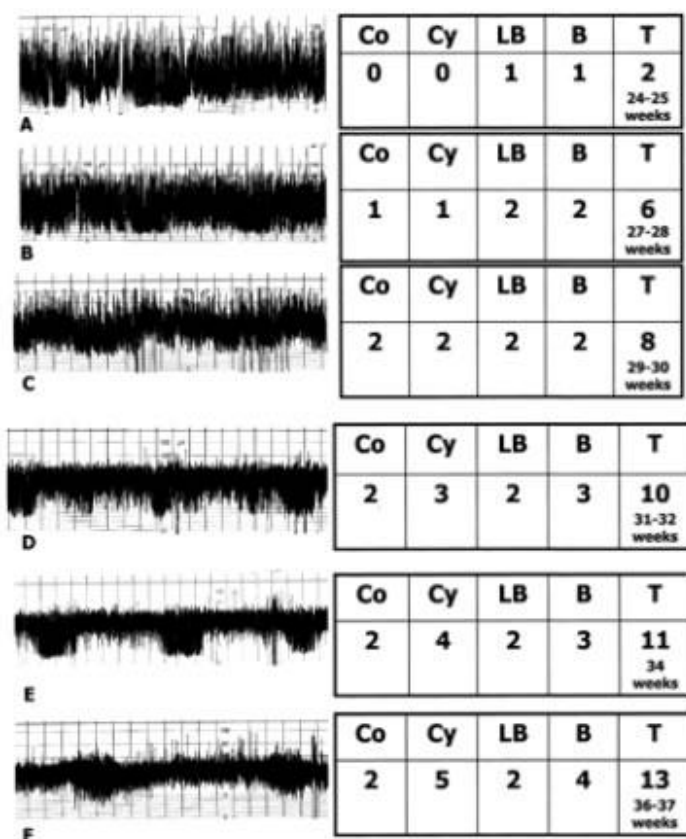
Monitorování aEEG má význam zejména při hodnocení vzniku a vývoje IVH, jeho závažnosti a vlivu na další neurologický vývoj dítěte. Znalosti EEG i aEEG u extrémně nezralých novorozenců jsou však stále nedostatečné [23, 32], protože studie těchto dětí jsou vzhledem k jejich vulnerabilitě v prvních dnech života obtížné. Vyzrávání mozkové aktivity je kontinuální proces od embryonálního období do dětství, který je primárně dán geneticky [6]. Adaptivní změny mozku na okolní prostředí mohou také ovlivnit vývoj, tento fenomén je někdy označován jako „vývoj závislý na aktivitě“. Během pobytu na NJIP jsou novorozenci vystaveni vizuálním, sluchovým a taktilním stimulům, které nejsou přítomny při vývoji „in utero“. Kojení a „klokánkování“ mohou představovat pozitivní vlivy [6].

Normální EEG pozadí u nezralých novorozenců je diskontinuální, charakterizované periodami vysokovoltážní aktivity, které jsou proloženy úseky aktivity nízkovoltážní. Tato křivka se nazývá „tracé discontinu“. S narůstající zralostí se křivka stává postupně více kontinuální. U velmi nezralých novorozenců lze zachytit úseky kontinuální aktivity, která však není ustálená jako u zralých novorozenců. Se zvyšujícím se gestačním věkem se postupně zvyšuje minimální amplituda, přibývá kontinuální aktivita a snižuje se procento diskontinuální aktivity [6, 15, 18]. Samotná intenzivní péče, nemoci spojené s nezralostí a medikace mohou ovlivnit základní EEG aktivitu, proto je velmi obtížné stanovit normální EEG u extrémně nezralých novorozenců. Několik malých studií popisuje časný EEG u extrémně nezralých novorozenců, kteří byli hodnoceni jako zdraví a měli normální dlouhodobý vývoj. Aktuální studie stanovily, že interval mezi výboji je ideální, pokud je kratší než 30 sec. Ani u nejvíce nezralých novorozenců by neměl přesáhnout 45 sec. Další studie s EEG a aEEG u nezralých novorozenců ukazuje, že elektrokortikální aktivita je během prvních dnů života více diskontinuální a během dalších dnů se stává více kontinuální [8, 15, 18, 23, 25, 32]. Pro tento náález zatím není jasné vysvětlení, mohlo by být způsobeno postnatální depresí a následným zotavením v souvislosti s vlastním porodem. Vyzrávání kontinuity aEEG je u nezralých novorozenců mírně urychleno.

Náznak cyklických změn charakterizujících periody spánku a bdění lze zachytit již mezi 25. a 26. g.t. u novorozenců bez intraventrikulárního krvácení [18]. Dle dosavadních studií se však organizovaný spánek neobjevuje před 31. g.t.. Křivka aEEG je více diskontinuální během klidného spánku než při bdělosti a aktivním spánku. U dětí mezi 32. a 36. g.t trvá klidný spánek průměrně 24 – 28 minut a je mírně delší v nočních hodinách (14, 21). Cyklické změny se obvykle objevují kolem 6. dne života. Předpokladem pro nástup těchto cyklů je integrita vyšších mozkových funkcí. Záznam aEEG by mohl být vhodnou neinvazivní metodou k hodnocení zrání CNS u nezralých dětí s rizikem pozdějšího neurologického deficitu [8, 18, 32].

V roce 2003 publikoval Burdjalov a kol. práci zaměřenou na hodnocení CFM u zdravých nezralých novorozenců [8]. Vytvořili skórovací systém, který by měl odstranit subjektivitu při hodnocení záznamů podle vzorových křivek. Základem je hodnocení kontinuity křivky, přítomnosti cyklických změn, amplitudy dolní hranice pásma a šířky pásma. V každé kategorii je přiřazen určitý počet bodů. Celkové skóre se může pohybovat v rozmezí od 0 – 13 bodů. Tento systém je vhodný ke sledování maturace mozku nezralých novorozenců, kdy u zdravých dětí se počet bodů zvyšuje s gestačním věkem [6, 8] (viz obr. 8 a tab. 2)

Obr. 8: Skórovací systém vyzrávání aEEG aktivity u nezralých novorozenců



Tab. 2: Skórovací systém vytrávání aEEG aktivity u nezralých novorozenců

Skóre	Kontinuita	Cyklické změny	Amplituda dolní hranice pásma	Šířka pásma a amplituda dolní hranice
0	diskontinuální	žádné	těžká deprese ($<3\mu\text{V}$)	velmi potlačené nízké rozpětí ($15\mu\text{V}$) a nízká amplituda ($5\mu\text{V}$)
1	trochu kontinuální	první náznak	mírná deprese ($3-5\mu\text{V}$)	velmi nezralá křivka: vysoké rozpětí ($>20\mu\text{V}$) nebo střední rozpětí ($15-20\mu\text{V}$) a nízká amplituda ($5\mu\text{V}$)
2	kontinuální	naznačené periody	nárůst amplitudy ($>5\mu\text{V}$)	nezralá křivka: vysoké rozpětí ($>20\mu\text{V}$) a vysoká amplituda ($>5\mu\text{V}$)
3		jasný nástup period, ale přerušované		zrání křivky: střední rozpětí ($15-20\mu\text{V}$) a vysoká amplituda ($>5\mu\text{V}$)
4		Zřetelné nepřerušované periody		zralá křivka: malé rozpětí ($<15\mu\text{V}$) a vysoká amplituda ($>5\mu\text{V}$)
5		pravidelné a zralé cykly		

Při rozvoji IVH nebo významné PVL vznikají na EEG charakteristické, ale nespecifické změny. Studie z osmdesátých let 20. století ukazují, že stupeň časných EEG změn odpovídá dalšímu neurologickému vývoji a rozsahu IVH [15, 48]. Kontinuální monitorování EEG během prvních dnů života dokázalo, že rozvoj IVH je spojen s časnou depresí amplitudy a přítomností epileptické aktivity, zejména subklinické. Iniciální deprese amplitudy koreluje se stupněm krvácení a s dalším vývojem. Během několika dnů dochází k úpravě základní aktivity, ale u dětí s větším stupněm krvácení je úprava výrazněji opožděna [6, 8, 15].

2. Cíle disertační práce

1. Monitorování aEEG u asfyktických novorozenců, hodnocení jeho významu v určení prognózy krátkodobého a dlouhodobého vývoje.
2. Hodnocení vyzrávání mozkové aktivity u nezralých novorozenců.

3. Hodnocení novorozenců s časným asfyktickým syndromem

3.1. Metoda

Principem práce bylo monitorování aEEG aktivity u novorozenců s mírnou až těžkou perinatální hypoxií, hodnocení jejich krátkodobého a dlouhodobého neurologického vývoje.

3.1.1. Hodnocení perinatální hypoxie

Diagnóza perinatální hypoxie byla stanovena na základě hodnot pupečnickového pH, BE, hodnocení dle Apgarové a/nebo poruchy poporodní adaptace s nutností zahájení resuscitace na porodním sále. V několika případech se jednalo o hypoxickou příhodu v časném postnatálním období, kdy byla diagnóza stanovena na základě klinického stavu s nutností resuscitace a následné péče na NJIP.

3.1.2. Hodnocení aEEG aktivity

Mozková aktivita byla u všech dětí snímána přístrojem CFM 6000 (Olympic Medical) s použitím hydrogelových nebo kalíškových elektrod umístěných parietálně. Monitorování jsme zahájili v prvních hodinách po přijetí novorozence na JIP. První odhad prognózy na základě aEEG záznamu byl proveden v šesté hodině po inzultu. Pokud nebylo z technických důvodů možné získat záznam do šesti hodin, byl hodnocen první získaný záznam. Monitorování pokračovalo minimálně do objevení se normální křivky nebo alespoň 72 hodin.

aEEG záznam byl hodnocen dle klasifikace Hellström-Westasové [19]. Jako normální byl hodnocen záznam s minimální amplitudou 7 – 10 μV a maximální 10 – 25 μV . Středně abnormální křivka (DNV) s minimální amplitudou pod 5 μV a maximální amplitudou nad 10 μV . Jako patologický jsme hodnotili záznam s minimální amplitudou pod 5 μV a maximální nedosahující 10 μV . Mezi patologické záznamy řadíme křivku „výboj – oploštění“ (BS), nízkovoltážní křivku (LV) a plochou křivku (FT) (viz obr. 6) [19].

3.1.3. Hodnocení krátkodobého a dlouhodobého vývoje

Krátkodobý vývoj byl hodnocen jako stupeň HIE dle klasifikace Sarnat – Sarnat [36]. Hodnocení dlouhodobého vývoje bylo provedeno v rámci sledování v poradně pro rizikové novorozence. Děti byly dle vývoje rozděleny do čtyř skupin:

1. skupina – děti s normálním psychomotorickým vývojem
2. skupina – děti s mírným opožděním vývoje nebo rozvojem hemisyndromu
3. skupina – děti s těžkou psychomotorickou retardací nebo epilepsií
4. skupina – děti, které zemřely v novorozeneckém období

Statistické zpracování bylo provedeno pomocí testu Chí-kvadrát. Byla vypočítána hodnota senzitivity, specifity, pozitivní a negativní prediktivní hodnoty, kdy za pozitivní test byla považována křivka patologická (BS, LV, FT) a jako nemoc byl stanoven rozvoj HIE II. a III. stupně při hodnocení krátkodobého vývoje nebo rozvoj psychomotorické retardace (skupina 3) či úmrtí v novorozeneckém věku (skupina 4).

3.1.4. Význam biochemických ukazatelů a skóre dle Apgarové při hodnocení závažnosti hypoxie a dlouhodobého vývoje

V další části nás zajímal vztah mezi jednotlivými parametry, které se obvykle sledují u novorozenců po perinatální asfyxii (Apgar skóre v 5. a 10. minutě, pupečníkové pH, BE a hladina laktátu během prvních 12 hodin života), a aEEG záznamem, stupněm hypoxicko-ischemické encefalopatie a dlouhodobým vývojem. Statistické zpracování bylo provedeno analýzou rozptylu, zároveň byla vypočítána senzitivita (SE), specifita (SP), pozitivní a negativní prediktivní hodnota (PPV, NPV) jednotlivých ukazatelů při predikci krátkodobého a dlouhodobého neurologického vývoje. Za pozitivní test jsme považovali $\text{pH} \leq 7.0$, $\text{BE} < -12 \text{ mmol/l}$, hladinu laktátu $> 8 \text{ mmol/l}$, AS v 5. a 10. min. ≤ 5 . Při výpočtu parametrů jsme jako rozvoj nemoci hodnotili patologickou aEEG křivkou (BS, LV, FT), rozvoj HIE II. a III. stupně a dlouhodobý neurologický vývoj ve třetí a čtvrté skupině.

3.1.5. Využití metody aEEG při indikaci k řízené hypotermii

Vzhledem k tomu, že jsme v roce 2011 zahájili používání této metody na naší NJIP, provedli jsme retrospektivní hodnocení indikace k řízené hypotermii u 86 monitorovaných pacientů. Výběr pacientů byl proveden na základě indikačního protokolu uvedeného v tab. 3.

Do této práce jsem zahrnula i první data pacientů léčených terapeutickou hypotermií na našem pracovišti. Vzhledem k malému souboru pacientů nebylo zatím prováděno podrobnější statistické hodnocení.

Tab. 3.: Vstupní kritéria pro zahájení terapeutické hypotermie

1	Základní podmínky (musí být 2x ano)	ANO	NE
	Gestační stáří ≥ 36		
	Věk do 6 hodin po porodu		

↓

2	Kriteria A - známky perinatální hypoxie (alespoň 1x ano)		
	pH $\leq 7,10$ (pupečnickové nebo do 60 min věku)		
	BE ≥ -12 mmol/l		
	AS ≤ 5 v 10. minutě po narození		
	Trvající potřeba resuscitace (intubace nebo PPV maskou v 10. min.)		
	CELKEM		

↓

3	Kriteria B – Neurologické příznaky HIE (vždy porucha vědomí + 1x ano z dalších příznaků)		
	Porucha vědomí – dráždivost, letargie, stupor, koma		
	Porucha svalového tonu		
	Oslabení nebo chybění sacího reflexu		
	Abnormální reflexy (okulomotorické, pupilární)		
	Křeče		
	CELKEM		

↓

4	Kriteria C – hodnocení aEEG (alespoň 1x ano)		
	Středně abnormální záznam (DNV)		
	Těžce abnormální záznam (BS, LV, FT)		
	Epileptická aktivita, status epileptici		
	CELKEM		

↓

Indikace hypotermie	Ano	Ne
----------------------------	------------	-----------

3.1.6. Stanovení intraindividuální a interindividuální variability při hodnocení aEEG

Vzhledem k použití této metody jako prognostického ukazatele pro dlouhodobý neurologický vývoj a také jako jednoho z hlavních kritérií při indikaci řízené hypotermie by měly být aEEG křivky hodnoceny stejně bez rozdílu pracoviště a hodnotitele. Z tohoto důvodu jsme do naší práce zahrnuli zhodnocení intraindividuální a interindividuální variability.

Intraindividuální variabilita

Variabilitu hodnocení jedním hodnotitelem jsme stanovili na základě porovnání dvou na sobě nezávislých hodnocení aEEG křivek. Jako první hodnocení jsme použili výsledky získané při monitorování aEEG u lůžka, druhé hodnocení bylo provedeno bez znalosti prvních výsledků s odstupem 1 – 4 let od prvního hodnocení.

Interindividuální variabilita

Variabilitu hodnocení mezi dvěma hodnotiteli jsme stanovili na základě porovnání hodnocení křivek jedním hodnotitelem na NJIP Fakultní nemocnice v Hradci Králové a druhým hodnotitelem na Klinice dětského a dorostového lékařství Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

V obou případech jsme ke statistickému zpracování dat využili procentuální vyjádření shodných výsledků a koeficient spolehlivosti κ . Posoudili jsme i shodu hodnocení při použití klasifikace dle Helström-Westasové s 5 vzorci křivek a klasifikace dle al Naqeeba se 3 vzorci křivek.

3.2. Soubor

V období 4/2005 – 12/2009 jsme získali aEEG záznam u 88 donošených nebo lehce nezralých novorozenců s diagnózou perinatální nebo časně postnatální hypoxie ze spádového regionu Perinatologického centra Fakultní nemocnice Hradec Králové, kteří byli hospitalizováni na NJIP. Průměrný gestační věk byl 39 týdnů (35 – 42), průměrná hmotnost 3163 g (1680 – 4080), průměrné pupečnickové pH bylo 6,96 (6,51 – 7,32), průměrná hodnota base excess (BE) -16,9 (-33 – -6,3), průměrné skóre dle Apgarové v 1. minutě (AS 1) 2 (0 – 8), v 5. minutě (AS 5) 5 (0 – 9), v 10. minutě (AS 10) 7 (0 – 10). Tři novorozenci prodělali hypoxickou příhodu v časném postnatálním období a vyžadovali zahájení resuscitace a následně péči na NJIP. Monitorování aEEG bylo zahájeno průměrně ve stáří 6,1 hodin (1,5 – 19), průměrná doba monitorování byla 45,7 hodiny (1,25 – 207). Ve skupině sledovaných dětí bylo 40 dívek a 48 chlapců, mezi jednotlivými skupinami nebyl statisticky významný rozdíl ve sledovaných parametrech (tab. 4). Data u jednotlivých pacientů jsou shrnuta v tab. 5 – 9.

V období 5/2011 – 2/2013 jsme na NJIP přijali 35 novorozenců s diagnózou perinatální hypoxie, u kterých byla hodnocena indikace k řízené hypotermii. Průměrný gestační věk této skupiny byl 39 týdnů (36 – 42), průměrná hmotnost 3379 g (2320 – 5600), průměrné pupečnickové pH 6,98 (6,6 – 7,28), průměrná hodnota BE -16,2 (-27,6 – -4,5), průměrné skóre dle Apgarové v 1. minutě 3 (0 – 8), v 5. minutě 5 (0 – 9), v 10. minutě 7 (1 – 10), hladina laktátu v prvních 12 hodinách života 10,2 (3,0 – 23,9), průměrná data jsou shrnuta v tab. 10.

Tab. 4: Rozdělení sledované skupiny dle pohlaví

	Děvčata	Chlapci
gestační týden	39	39
hmotnost	3159	3167
pH	6,92	6,99
BE	-18,17	-15,8
Apgar skóre v 1. minutě	2	2
Apgar skóre v 5. minutě	5,5	5
Apgar skóre v 10. minutě	7	7
začátek monitorování	7,2	5,2
délka monitorování	45,4	45,9
hladina laktátu	8,8	9

Tab. 5: Novorozenci s normální aEEG křivkou

gestační týden	hmotnost	pH	BE	laktát	AS 5	AS 10	HIE
40	3250	6,95	-17		3	8	1
37	1680	7,25			6	8	0
39	3400	7,00	-17		8	9	0
40	3325	6,95	-11		4	8	1
40	3210	6,89	-16		7	9	0
38	2980	7,04	-13,9	9	9	9	2
41	3330	6,97	-19		5	7	0
42	3870				6	10	0
41	3080	6,89	-17,5		8	8	0
40	3310	6,91	-17,7		5	8	0
41	3250	6,76	-26		7	7	2
42	3520	7,06	-16	4,1	7	7	0
40	3550	6,86	-13,4		5	7	2
41	3310	7,07			9	10	2
35	2900	7,26			5	7	0
41	3340	6,85	-18,1		7	8	1
41	2760	7,28			6	7	1
40	3550	6,99	-15		7	8	0
38	2910				5	6	0
40	3390	6,96	-17,7		8	9	0
38	2530	6,78	-19,2		5	7	2
38	3000				2	5	0
41	3580	7,19	-11,2		9	10	1
40	3250	7,17	-13		7	9	0
40	3090	7,20	-12,4	3,96	8	9	2
40	3800	6,86	-13,4	3,7	5	7	3
40	3500	6,96	-14,3		6	8	2
40	4100	6,93	-15,8		5	6	1
40	3000	6,87	-18,7		8	9	1
37	3100	7,31	-6,7		5	5	1
38	2370	6,89	-14,4	3,9	6	8	0
40	3250	7,00	-11,4	3,5	3	5	1
39	4000	6,84	-13,7	4,6	8	8	0
35	1850	6,77	-21,8	12,6	7	9	2
40	3400	6,96	-20,8	18,6	6	8	1
40	3000	6,98	-17		7	7	0
40	3080	7,05	-18,3	11,2	5	8	2
37	2660	6,96	-15,4	1,8	7	8	1
37	3080	6,88	-18,3		8	10	0
39	3990	6,99	-19,5		8	8	0
40	4080	7,11	-9,8		4	8	0
38	3650	6,92	-15,1		6	8	0
40	3500	6,98	-10		5	9	1

Tab. 6: Novorozenci se středně abnormální křivkou

gestační týden.	Hmotnost	pH	BE	laktát	AS 5	AS 10	HIE
38	2200	6,91	-18	8,3	8	8	2
38	3400	6,84	-20,1		7	8	0
41	3285	6,87	-17	3,8	5	3	2
38	2130			9,3	8	9	0
41	3600	7,04	-16,5		5	8	2

Tab. 7: Novorozenci s křivkou typu „výboj-oploštění“

gestační týden.	Hmotnost	pH	BE	laktát	AS 5	AS 10	HIE
39	3100	7,03			8	9	3
36	3120	6,85	-18		1	1	3
39	3970	7,19	-10	11,5	3	4	2
39	3380				3	4	3
42	2900	7,32	-12		2	3	3
37	3670	6,72	-23		3	5	2
39	3300	7,14	-10		7	7	2
38	3170	7,13	-13,8	17,7	5	6	3
35	2750	6,93		6	4	4	2
38	3240	7,29		8,3	7	7	2
40	3500	6,96	-14,3	3,3	6	8	2
40	2300	6,97	-16,1		8	10	2
40	3550	6,90	-19,5	8,4	5	7	2
38	3700	7,05	-9,4	4,9	3	6	2
35	2215	7,08	-12	3,2	5	7	2
40	3450	7,08	-13	4,3	2	5	2
35	2770				0	1	3

Tab. 8: Novorozenci s nízkovoltážní křivkou

gestační týden	hmotnost	pH	BE	laktát	AS 5	AS 10	HIE
37	2350	6,86	-9,6		8	9	2
39	2930	6,95	-21	12,3	3	4	3
39	3200	7,19	-8,4		6	8	3
41	3310	7,14	-11		2	2	2
41	3370	6,60	-24		4	4	3
38	3720	6,72	-27		4	5	3

Tab. 9: Novorozenci s plochou křivkou

gestační týden	hmotnost	pH	BE	laktát	AS 5	AS 10	HIE
39	3240	6,93	-25	9,6	2	3	2
39	2720	6,51	-29		5	5	3
38	3300	6,73	-33		10	10	3
41	3400	6,82	-26		2	2	3
38	3500				0	0	3
40	3970	6,82	-19,9		5	6	3
39	3115	6,80	-20		2	4	3
38	2870	6,60	-25,6		3	5	2
37	3000	6,76	-27		3	5	3
39	2685	7,21		12,7	3	5	3
40	3670	6,90	-15	21,4	0	0	3
41	3425	6,78	-20,4	18	2	2	3
40	2690	6,80	-28	8,2	1	5	3
41	3500	6,84	-18,3	14,7	4	4	3
37	2800	6,84	-18	26,91	6	7	3
36	2350	7,22	-10	3,3	7	8	2
36	2350	6,96	-14,7	16,3	4	7	3

Tab. 10: Novorozenci, u kterých byla hodnocena indikace k řízené hypotermii

		Bez hypotermie		Hypotermie	
gest. týden		39		38	
hmotnost (g)		3315		3526	
chlapci	dívky	14	11	7	4
pH		7,02		6,88	
BE		-14,7		-19,8	
AS 1/5/10		3/5/7		1/4/6	
laktát		9,1		12,7	
porod	spont.	13 (52%)		4 (36%)	
	VEX	3 (12%)		3 (27%)	
	forceps	1 (4%)		1 (10%)	
	SC	8 (32%)		3 (27%)	

3.3. Výsledky

3.3.1. Hodnocení aEEG aktivity, krátkodobého a dlouhodobého vývoje

Z celkového počtu 88 novorozenců jsme zaznamenali tyto křivky (graf 1):

- normální křivka – 43 dětí
- středně abnormální křivka – 5 dětí
- křivka typu burst-suppression – 17 dětí
- nízkovoltážní křivka – 6 dětí
- inaktivní křivka – 17 dětí

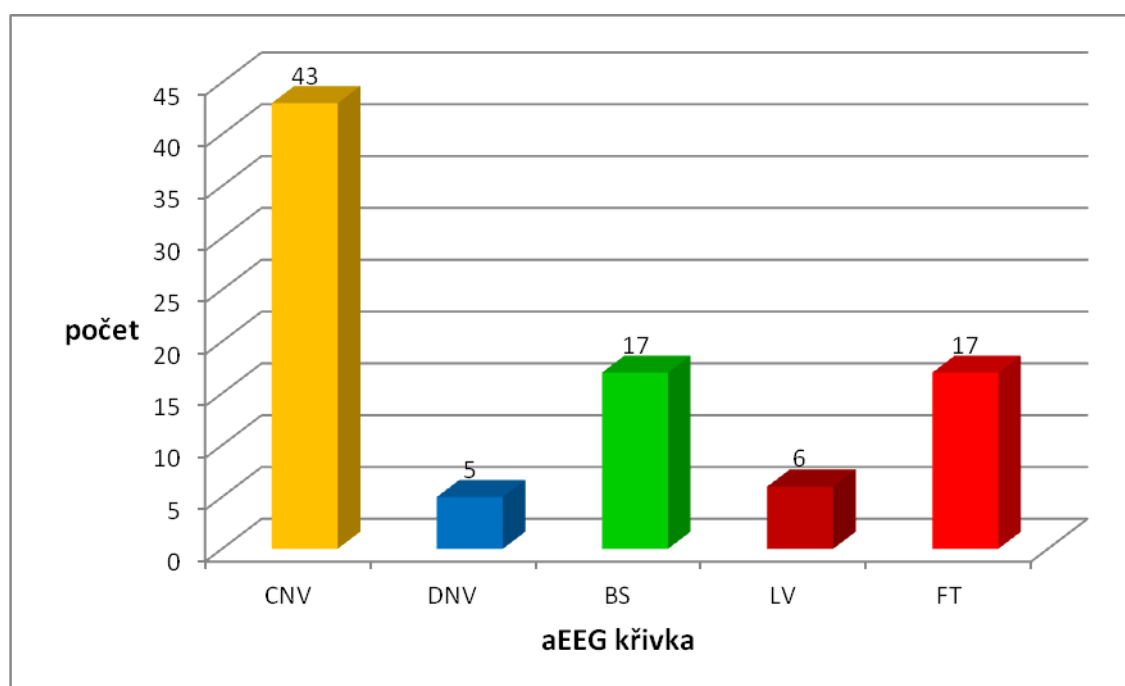
Z hlediska hodnocení krátkodobého neurologického vývoje (graf 2):

- bez rozvoje HIE – 23 dětí
- HIE I – 14 dětí
- HIE II – 27 dětí
- HIE III – 24 dětí

Dlouhodobý vývoj jsme hodnotili u 67 dětí (graf 3):

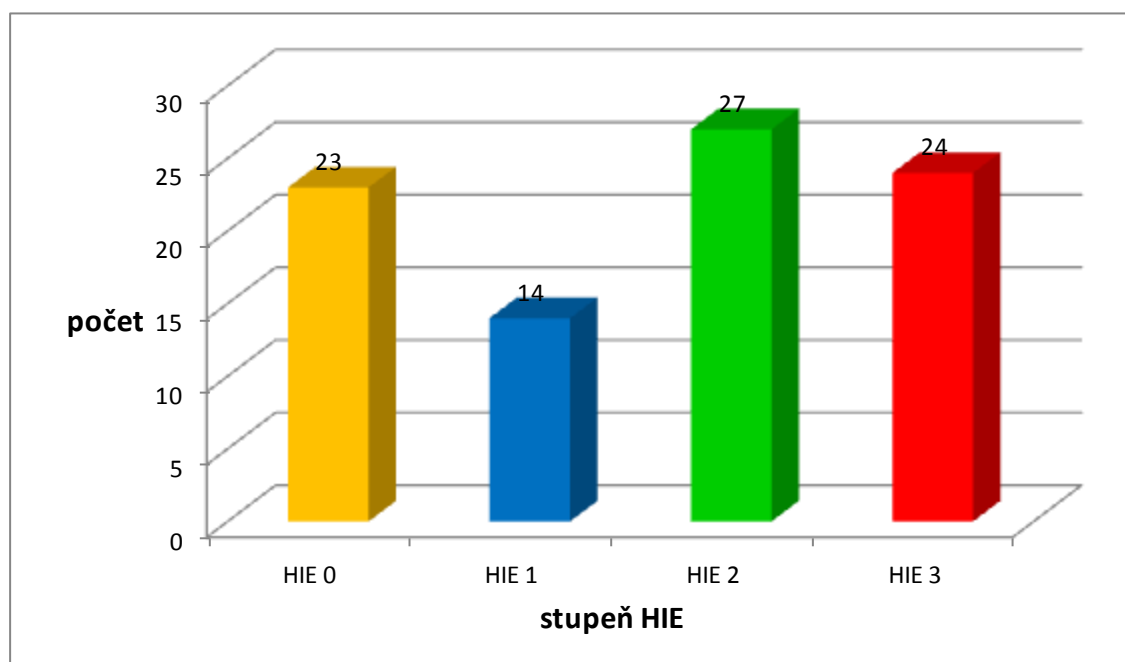
- normální vývoj (skupina 1) – 36 dětí
- mírná retardace vývoje nebo hemisyndrom (skupina 2) – 6 dětí
- těžká psychomotorická retardace nebo epileptický syndrom (skupina 3) – 8 dětí
- úmrtí v novorozeneckém období (skupina 4) – 17 dětí

Graf 1: Hodnocení aEEG křivky



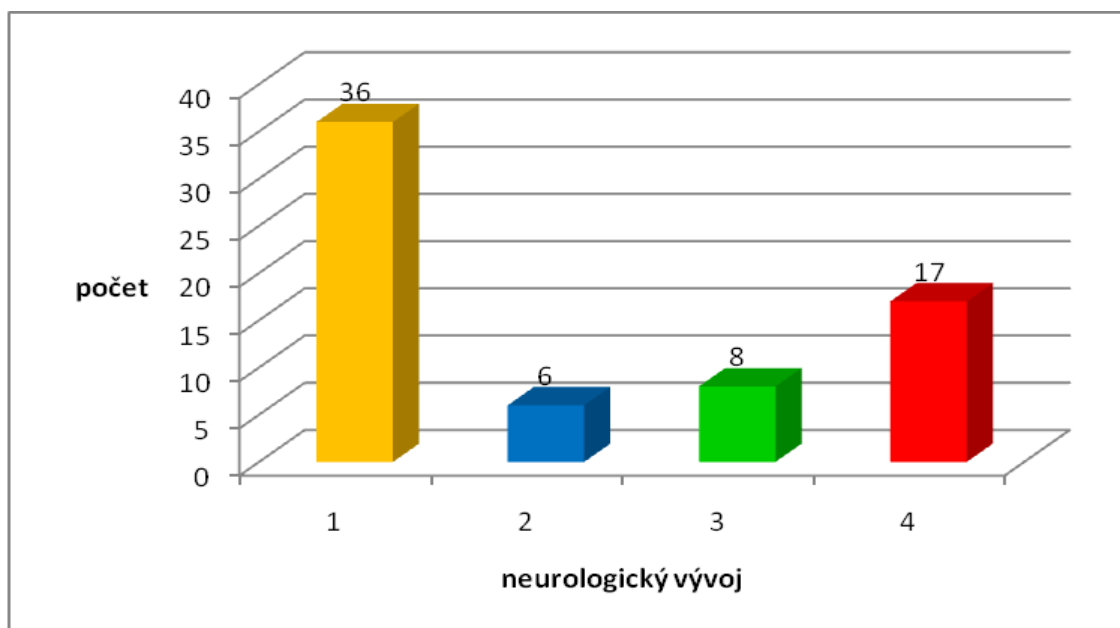
CNV – normální křivka, DNV – středně abnormální křivka, BS – křivka „výboj-oploštění“, LV – nízkovoltážní křivka, FT – plochá křivka

Graf 2: Hodnocení krátkodobého neurologického vývoje dle rozvoje hypoxicko-ischemické encefalopatie



HIE 0 – bez rozvoje hypoxicko-ischemické encefalopatie, HIE 1, 2, 3 – hypoxicko-ischemická encefalopatie 1., 2., 3. stupně

Graf 3: Hodnocení dlouhodobého neurologického vývoje



Neurologický vývoj: 1 – normální neurologický vývoj, 2 – mírné opoždění vývoje, hemisyndrom, 3 – těžká psychomotorická retardace, epilepsie, 4 – úmrtí v novorozeneckém období

3.3.2. Hodnocení vztahu mezi aEEG křivkou a stupněm hypoxicko-ischemické encefalopatie

Z celkového počtu 88 dětí u 23 dětí nedošlo k rozvoji HIE. U nich jsme zaznamenali tyto křivky (graf 4):

- normální křivka – 21 dětí
- středně abnormální křivka – 2 děti
- patologická křivka – 0 dětí

Všech 14 dětí s rozvojem HIE I. stupně mělo normální křivku.

U 27 dětí s HIE II. stupně jsme zaznamenali tyto křivky:

- normální křivka – 8 dětí
- středně abnormální křivka – 3 děti
- křivka typu burst-supression – 11 dětí
- nízkovoltážní křivka – 2 děti
- plochá křivka – 3 děti

Všech 24 novorozenců s HIE III. stupně mělo patologickou křivku:

- křivka typu burts-suppression – 6 dětí
- nízkovoltážní křivka – 5 dětí
- plochá křivka – 13 dětí

Senzitivita – pravděpodobnost, že novorozenci s HIE II. a III. stupně mají patologickou křivku – 77 %.

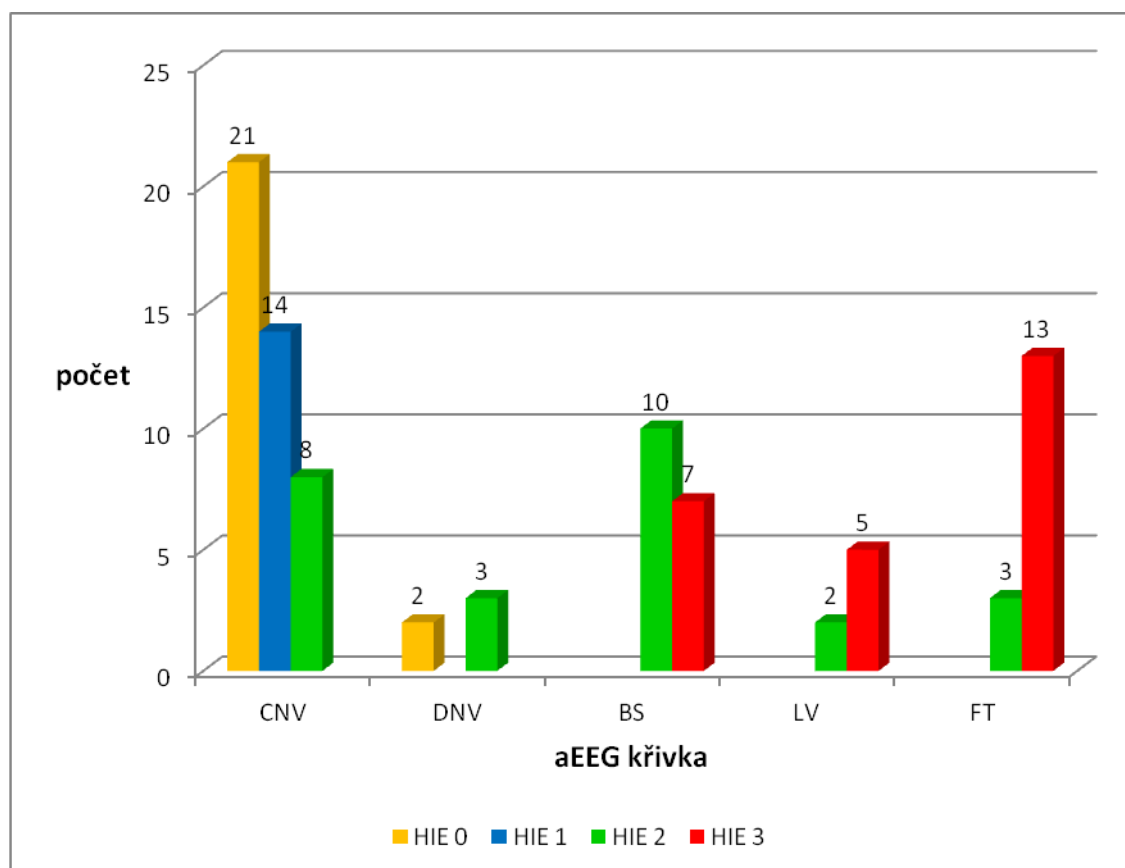
Specificita – pravděpodobnost, že děti bez rozvoje HIE nebo s HIE I. stupně mají normální nebo středně abnormální křivku – 100 %.

Pozitivní prediktivní hodnota – pravděpodobnost, že při záznamu patologické aEEG křivky dojde k rozvoji HIE II. – III. stupně – 100 %.

Negativní prediktivní hodnota – pravděpodobnost, že při záznamu křivky typu CNV a DNV se rozvine maximálně HIE I. stupně – 74 %.

Použitím statistického testu Chí-kvadrát jsme prokázali statisticky významnou závislost mezi aEEG křivkou a stupněm HIE na hladině významnosti $p = 0,05$ ($p < 0,01$).

Graf 4: Hodnocení vztahu aEEG křivky a krátkodobého vývoje



CNV – normální křivka, DNV – středně abnormální křivka, BS – křivka „výboj-oploštění“, LV – nízkovoltážní křivka, FT – plochá křivka

3.3.3. Hodnocení vztahu mezi aEEG záznamem a dlouhodobým vývojem

Z celkového počtu 67 dětí, u kterých jsme hodnotili dlouhodobý vývoj, mělo 36 dětí normální psychomotorický vývoj, u nich jsme zaznamenali tyto křivky (graf 5):

normální křivka – 30 dětí

středně abnormální křivka – 2 dětí

patologická křivka – 4 dětí (BS 1 dítě, LV 1 dítě, FT 2 dětí)

U 6 dětí s mírným psychomotorickým opožděním jsme zaznamenali tyto křivky:

středně abnormální křivka – 2 dětí

křivka typu BS – 4 dětí

Z 8 dětí se závažnou psychomotorickou retardací nebo rozvojem epilepsie jsme získali tyto záznamy:

normální křivka – 1 dítě

středně abnormální křivka – 1 dítě

křivka typu BS – 1 dítě

nízkovoltážní křivka – 3 děti

plochá křivka – 2 děti

V novorozeneckém věku zemřelo 17 dětí, všechny tyto děti měly patologickou křivku:

křivka typu BS – 5 dětí

nízkovoltážní křivka – 2 děti

plochá křivka – 10 dětí

Senzitivita – pravděpodobnost, že dítě se špatným neurologickým vývojem nebo které zemře, má patologickou aEEG křivku – 92 %

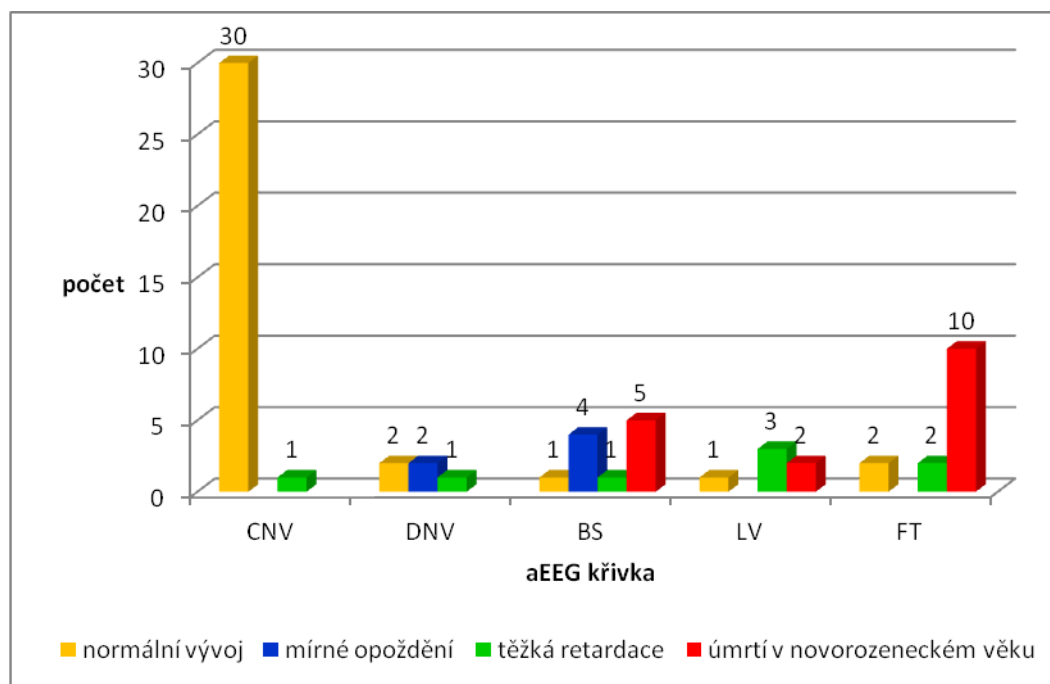
Specificita – pravděpodobnost, že dítě s normálním nebo mírně opožděným vývojem má křivku typu CNV nebo DNV – 81 %.

Pozitivní prediktivní hodnota – pravděpodobnost, že dítě s patologickou křivkou bude mít závažnou retardaci psychomotorického vývoje nebo zemře – 74 %.

Negativní prediktivní hodnota – pravděpodobnost, že dítě s normálním nebo středně abnormálním záznamem bude mít normální vývoj – 94 %.

Použitím statistického testu Chí-kvadrát jsme prokázali statisticky významnou závislost mezi typem aEEG křivky a dlouhodobým neurologickým vývojem na hladině významnosti $p = 0,05$ ($p < 0,01$).

Graf 5: Hodnocení korelace mezi aEEG křivkou a dlouhodobým neurologickým vývojem



CNV – normální křivka, DNV – středně abnormální křivka, BS – křivka „výboj-oploštění“, LV – nízkovoltážní křivka, FT – plochá křivka

3.3.4. Hodnocení vztahu mezi stupněm hypoxicko-ischemické encefalopatie a dlouhodobým vývojem

Z celkového počtu 17 dětí, u kterých nedošlo k rozvoji hypoxicko-ischemické encefalopatie, měly všechny normální neurologický vývoj stejně jako 11 dětí, u kterých došlo k rozvoji hypoxicko-ischemické encefalopatie I. stupně (graf 6).

Při hodnocení vývoje u 16 dětí s rozvojem HIE II. stupně jsme zaznamenali:

- normální vývoj – 7 dětí
- mírné opoždění vývoje – 6 dětí
- těžká psychomotorická retardace – 3 dětí
- úmrtí v novorozeneckém věku – 0 dětí

Při hodnocení vývoje 23 dětí, u kterých byla diagnostikována HIE III. stupně, jsme zaznamenali:

- normální vývoj – 1 dítě
- těžkou psychomotorickou retardací – 5 dětí
- úmrtí v novorozeneckém období – 17 dětí

Senzitivita - pravděpodobnost, že dítě s těžkou retardací vývoje nebo které zemřelo, mělo HIE II. – III. stupně – 100 %.

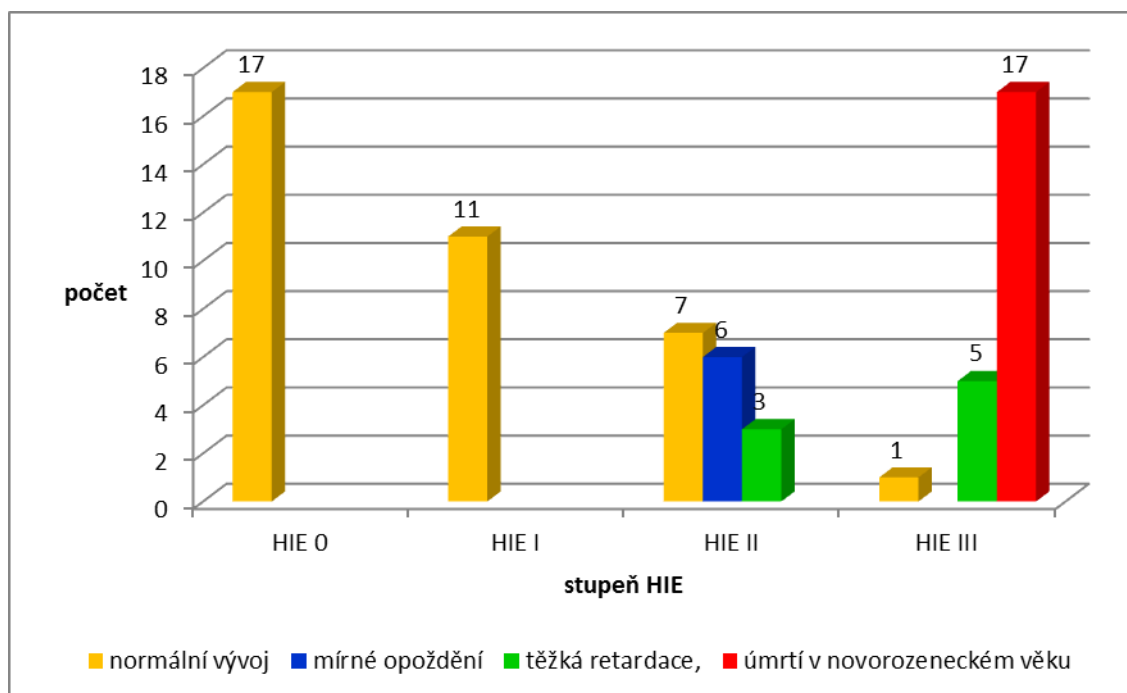
Specificita – pravděpodobnost, že u dětí s normálním vývojem nebo mírným opožděním nedošlo k rozvoji HIE nebo měly HIE I. stupně – 66 %.

Pozitivní prediktivní hodnota – pravděpodobnost, že u dětí s HIE II. – III. stupně dojde k těžké retardaci vývoje nebo zemřou – 64 %.

Negativní prediktivní hodnota – pravděpodobnost, že u dětí bez HIE nebo s HIE I. stupně bude vývoj normální nebo jen lehce opožděný – 100 %.

Použitím statistického testu Chí-kvadrát jsme prokázali statisticky významnou závislost mezi stupněm HIE a dlouhodobým neurologickým vývojem na hladině významnosti $p = 0,05$ ($p < 0,01$).

Graf 6: Hodnocení korelace mezi stupněm hypoxicko-ischemické encefalopatie a dlouhodobého neurologického vývoje



HIE 0 – bez rozvoje hypoxicko-ischemické encefalopatie, HIE 1, 2, 3 – hypoxicko-ischemická encefalopatie 1., 2., 3. stupně

3.3.5. Význam biochemických ukazatelů a skóre dle Apgarové při hodnocení závažnosti hypoxie a dlouhodobého vývoje

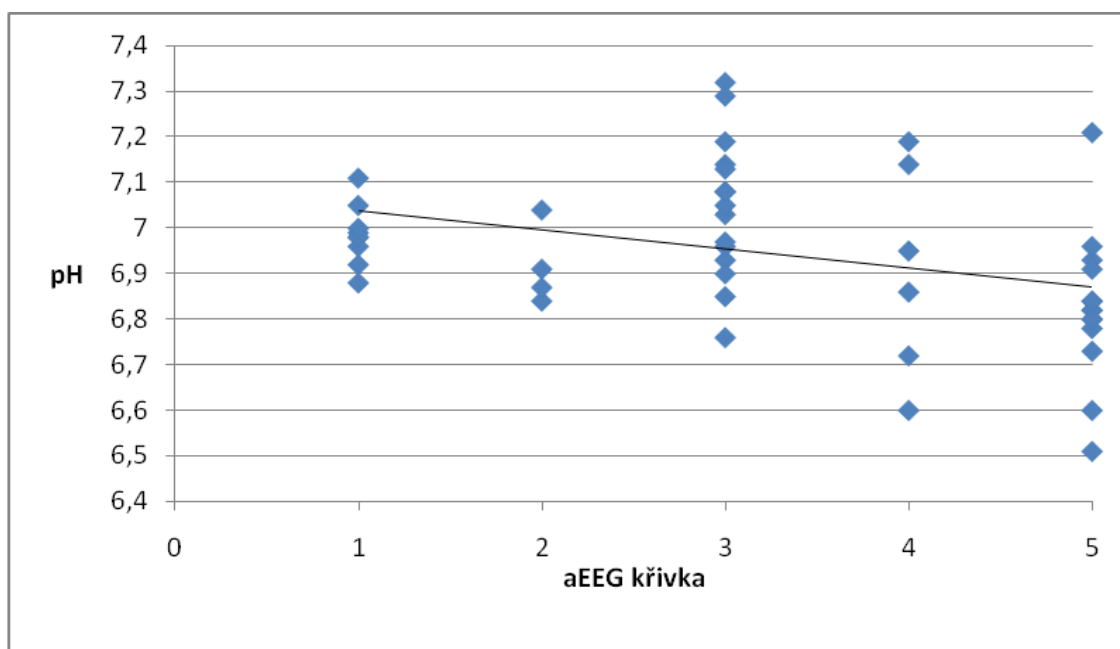
Byla prokázána statisticky významná závislost mezi hodnotou pupečnickového pH a typem aEEG křivky, čím nižší pH, tím větší patologie při monitorování aEEG. Nicméně při hodnocení vztahu mezi hodnotou pH a krátkodobým a dlouhodobým vývojem nebyla prokázána statisticky významná závislost (na hladině významnosti 0,05). Statisticky významná závislost byla prokázána při hodnocení hladiny laktátu v prvních 12 hodinách života a typem aEEG, stupněm HIE a dlouhodobým vývojem.

Při hodnocení vztahu mezi AS a aEEG křivkou, krátkodobým a dlouhodobým vývojem jsme prokázali statisticky významnou závislost jak v 5., tak v 10. minutě života. Jednotlivá data jsou shrnuta v tab. 11, graf 7 – 11.

Tab. 11: Statistické hodnocení závislosti mezi hodnocenými parametry u hypoxických dětí a typem aEEG křivky, stupněm HIE a dlouhodobým vývojem (hladina významnosti 0,05).

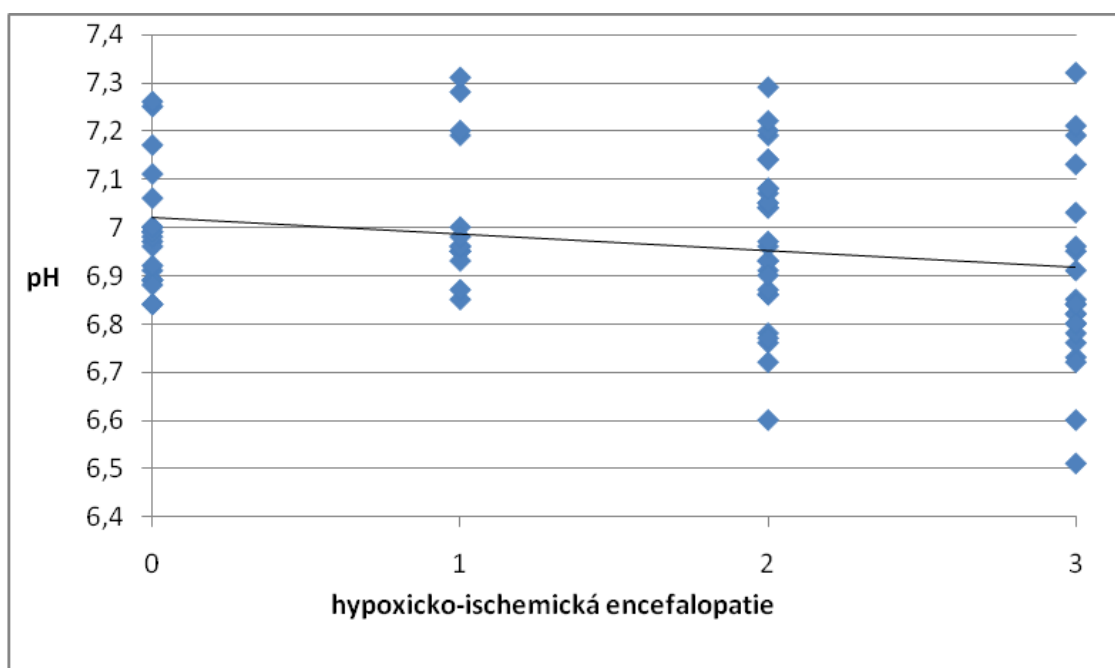
	pH	BE	Laktát	AS 5	AS 10
aEEG					
P (hladina významnosti 0,05)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Senzitivita	65	75	73	80	60
Specifická	32	17	71	66	91
Pozitivní prediktivní hodnota	44	42	66	63	85
Negativní prediktivní hodnota	53	46	77	82	74
HIE					
P (hladina významnosti 0,05)	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Senzitivita (%)	62	83	68	74	49
Specifická (%)	27	23	76	68	92
Pozitivní prediktivní hodnota (%)	55	61	76	74	89
Negativní prediktivní hodnota (%)	33	50	65	61	57
Dlouhodobý vývoj					
P (hladina významnosti 0,05)	0.14	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
Senzitivita (%)	72	88	82	90	73
Specifická (%)	30	23	66	65	90
Pozitivní prediktivní hodnota (%)	37	44	58	58	80
Negativní prediktivní hodnota (%)	66	75	86	92	85

Graf 7a: Hodnocení vztahu pupečníkového pH a aEEG křivky



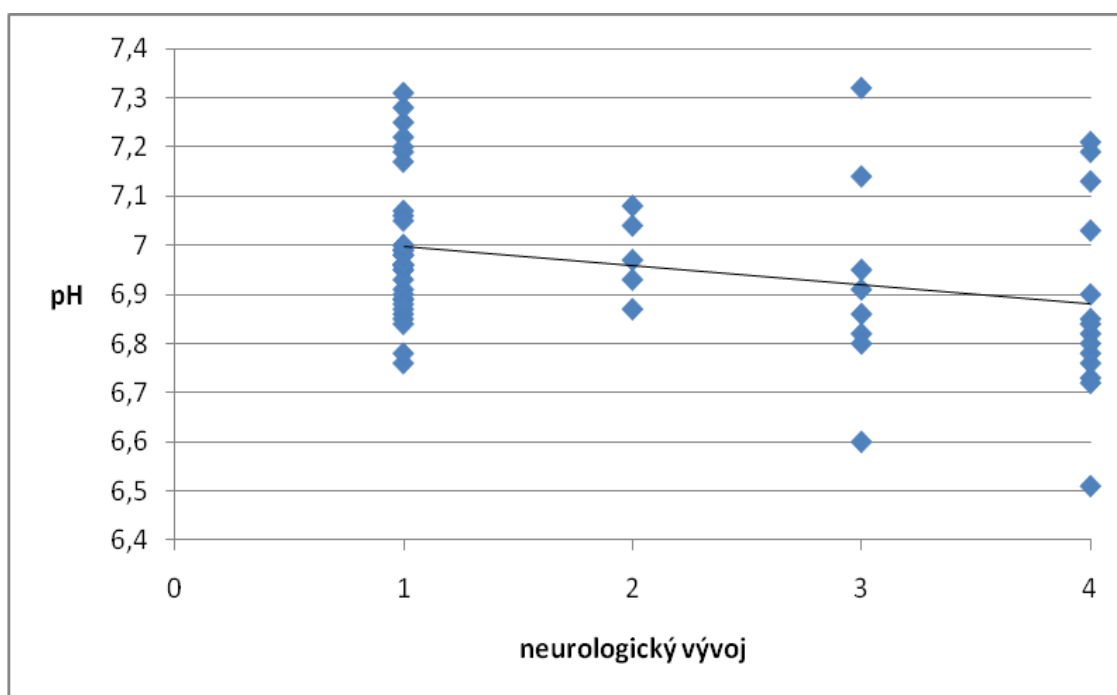
aEEG křivka: 1 – normální křivka, 2 – středně abnormální křivka, 3 – křivka typu „burst-suppression“, 4 – nízkovoltážní křivka, 5 – plochá křivka

Graf 7b: Hodnocení vztahu pupečníkového pH a stupně HIE



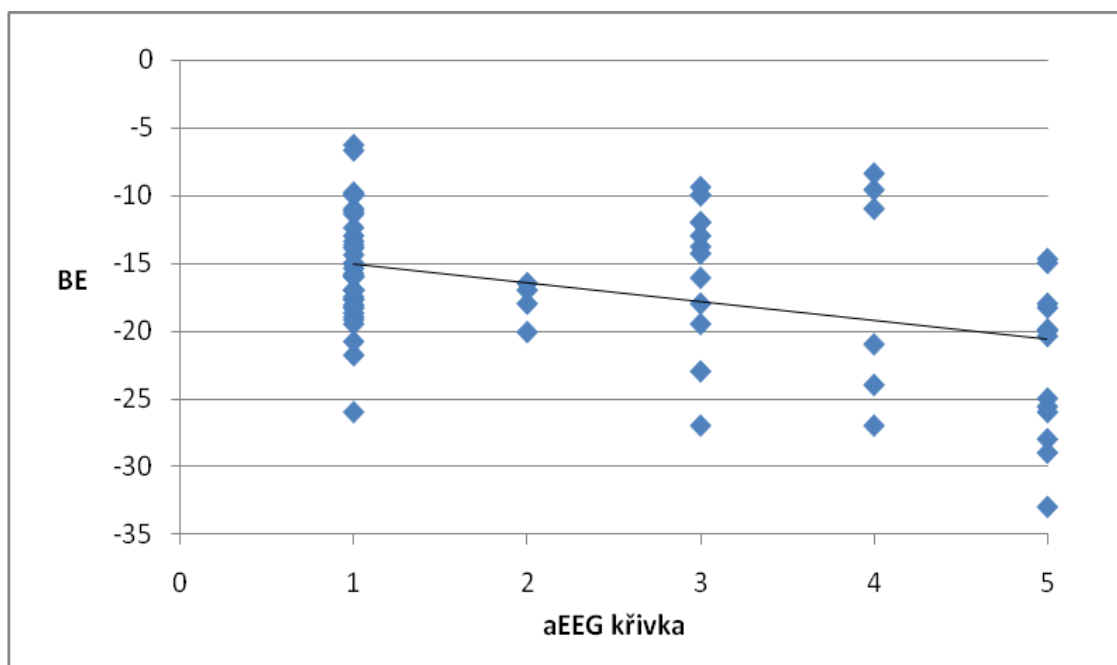
Hypoxicko-ischemická encefalopatie: 0 – bez rozvoje HIE, 1 – HIE I. stupně, 2 – HIE II. stupně, 3 – HIE III. stupně

Graf 7c: Hodnocení vztahu pupečnickového pH a dlouhodobého vývoje



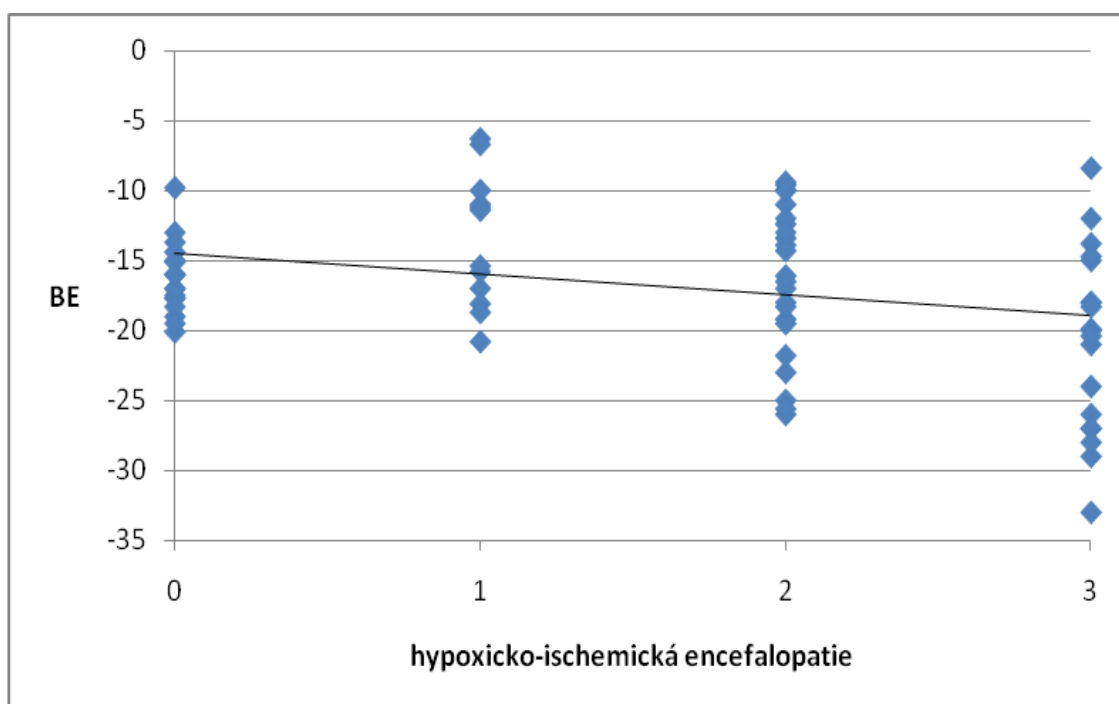
Neurologický vývoj: 1 – normální neurologický vývoj, 2 – mírné opoždění vývoje, hemisyn-
drom, 3 – těžká psychomotorická retardace, epilepsie, 4 – úmrtí v novorozeneckém období

Graf 8a: Hodnocení vztahu pupečnickového BE a aEEG křivky



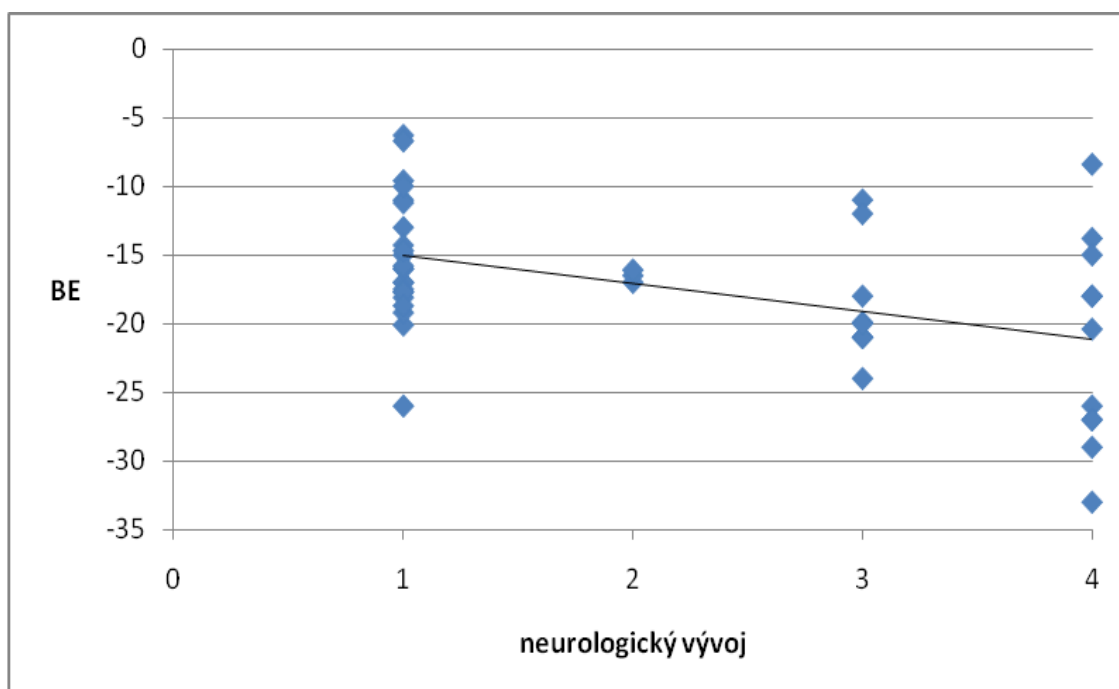
aEEG křivka: 1 – normální křivka, 2 – středně abnormální křivka, 3 – křivka typu
„burst-suppression“, 4 – nízkovoltážní křivka, 5 – plochá křivka

Graf 8b: Hodnocení vztahu pupečnickového BE a stupně HIE



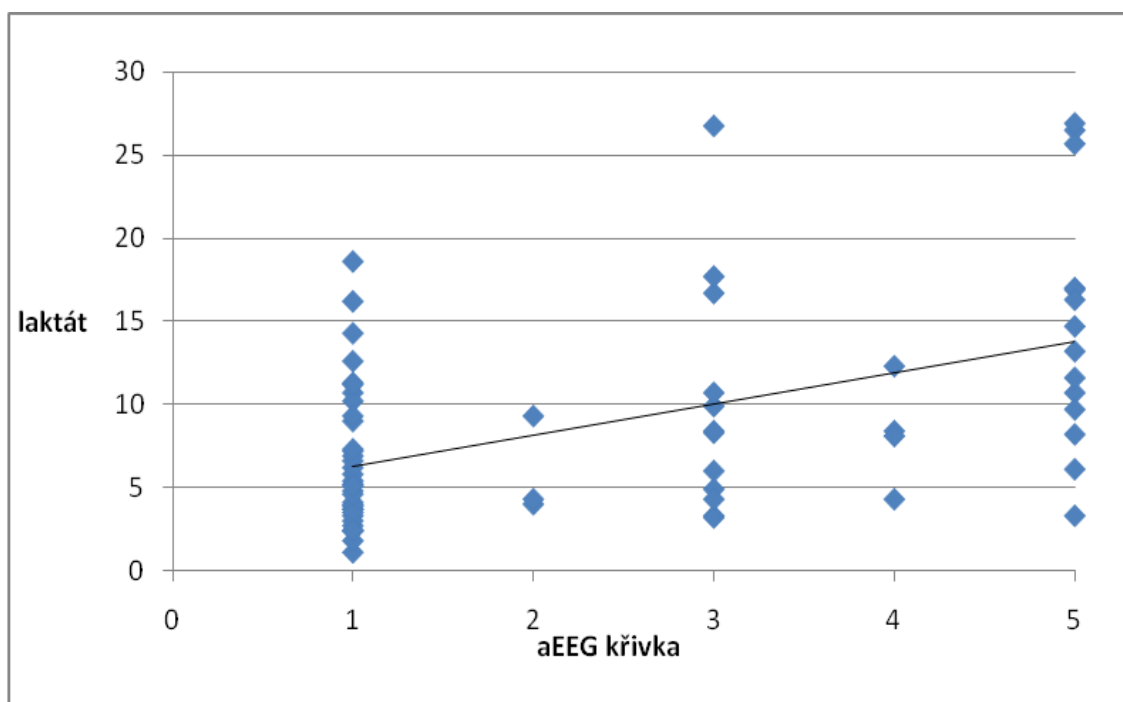
Hypoxicko-ischemická encefalopatie: 0 – bez rozvoje HIE, 1 – HIE I. stupně, 2 – HIE II. stupně, 3 – HIE III. stupně;

Graf 8c: Hodnocení vztahu pupečnickového BE a dlouhodobého vývoje



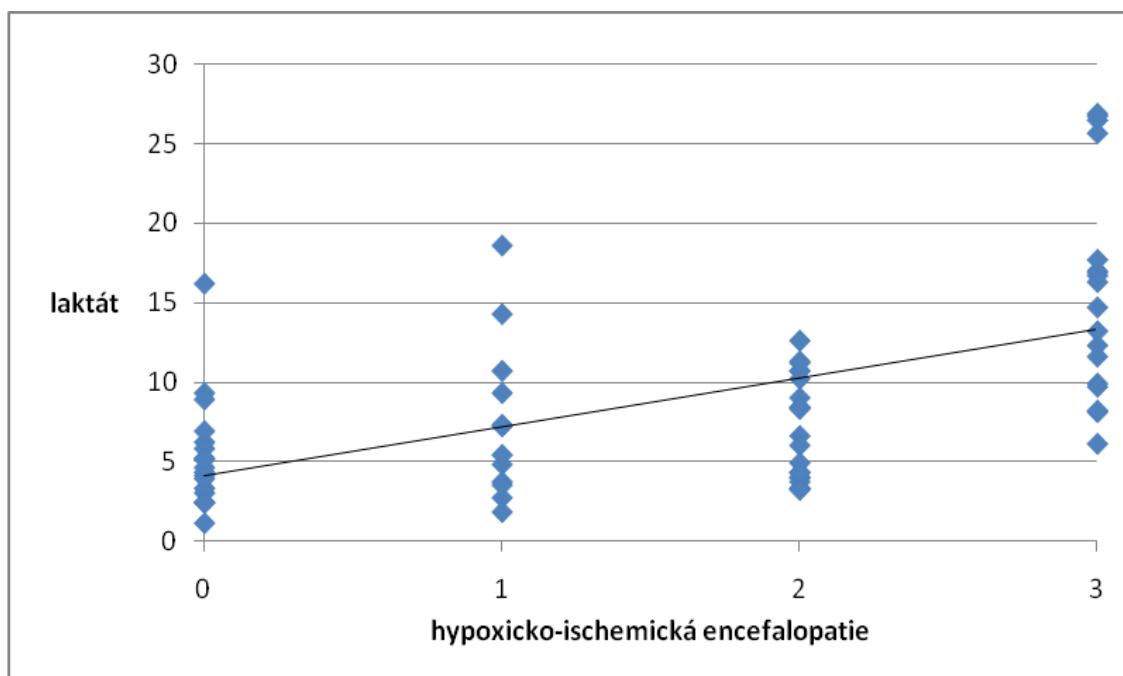
Neurologický vývoj: 1 – normální neurologický vývoj, 2 – mírné opoždění vývoje, hemisyn-
drom, 3 – těžká psychomotorická retardace, epilepsie, 4 – úmrtí v novorozeneckém období

Graf 9a: Hodnocení vztahu hladiny laktátu v prvních 12 hodinách života a aEEG křivky



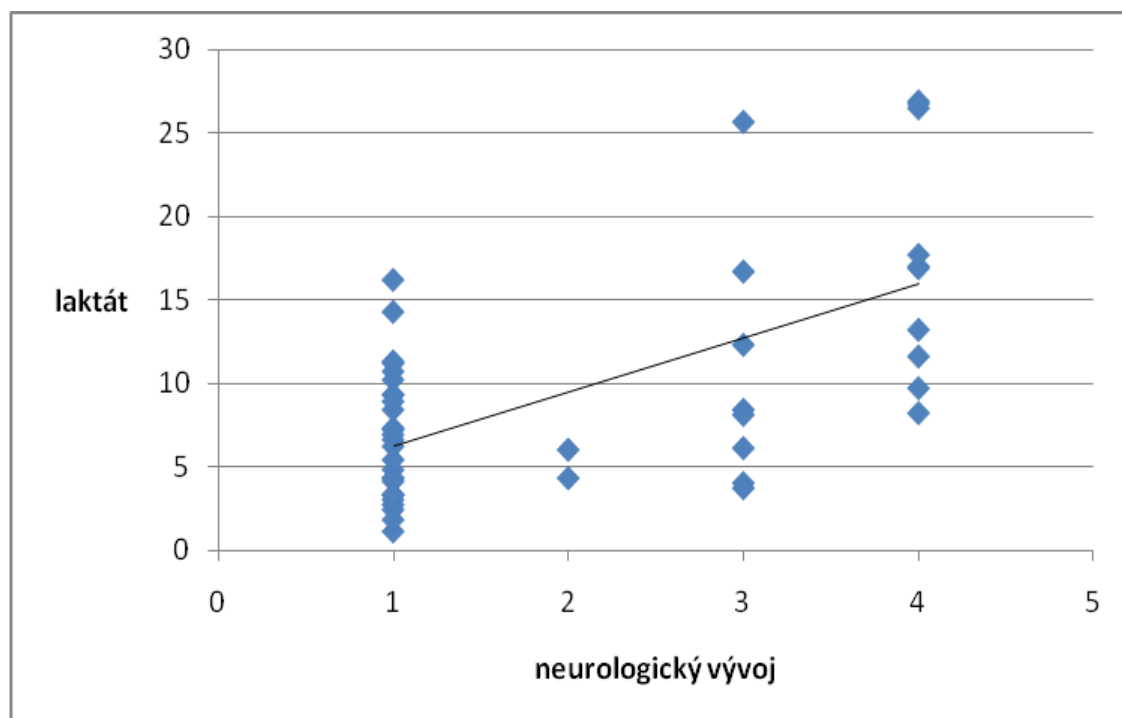
aEEG křivka: 1 – normální křivka, 2 – středně abnormální křivka, 3 – křivka typu „burst-suppression“, 4 – nízkovoltážní křivka, 5 – plochá křivka

Graf 9b: Hodnocení vztahu hladiny laktátu v prvních 12 hodinách života a stupně HIE



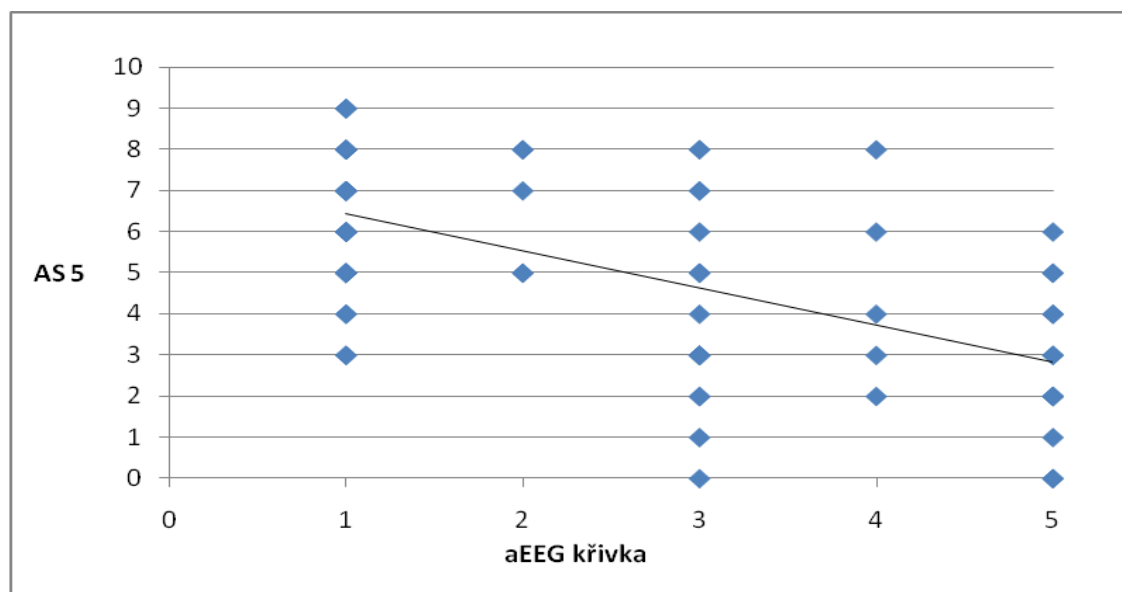
Hypoxicko-ischemická encefalopatie: 0 – bez rozvoje HIE, 1 – HIE I. stupně, 2 – HIE II. stupně, 3 – HIE III. stupně

Graf 9c: Hodnocení vztahu hladiny laktátu v prvních 12 hodinách života a neurologického vývoje



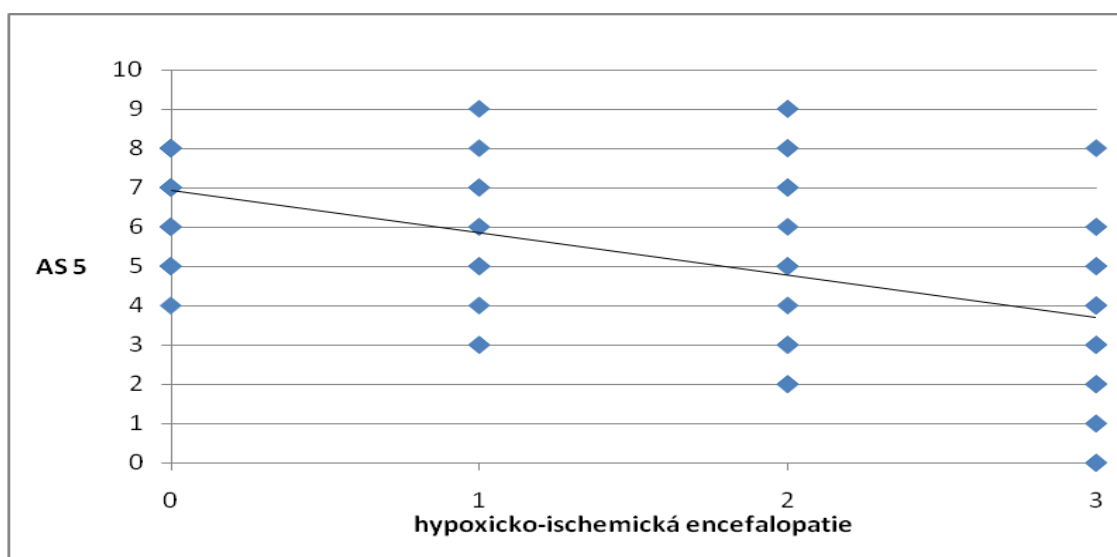
Neurologický vývoj: 1 – normální neurologický vývoj, 2 – mírné opoždění vývoje, hemisyn-
drom, 3 – těžká psychomotorická retardace, epilepsie, 4 – úmrtí v novorozeneckém období

Graf 10a: Hodnocení vztahu skóre dle Apgarové v 5. minutě života a aEEG křivky



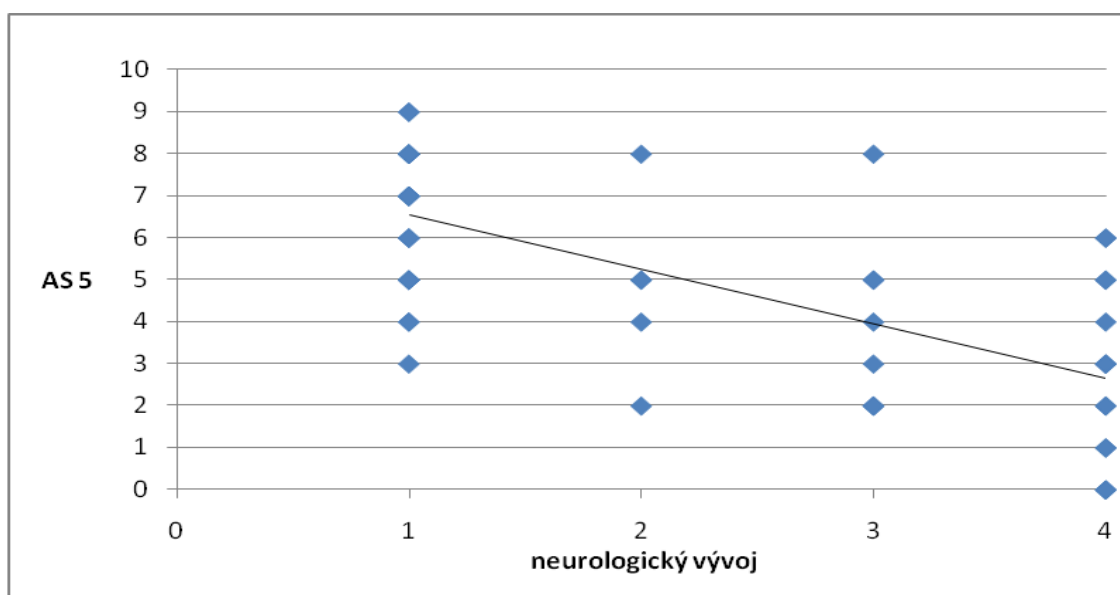
aEEG křivka: 1 – normální křivka, 2 – středně abnormální křivka, 3 – křivka typu „burst-
suppression“, 4 – nízkovoltážní křivka, 5 – plochá křivka

Graf 10b: Hodnocení vztahu skóre dle Apgarové v 5. minutě života a stupně HIE



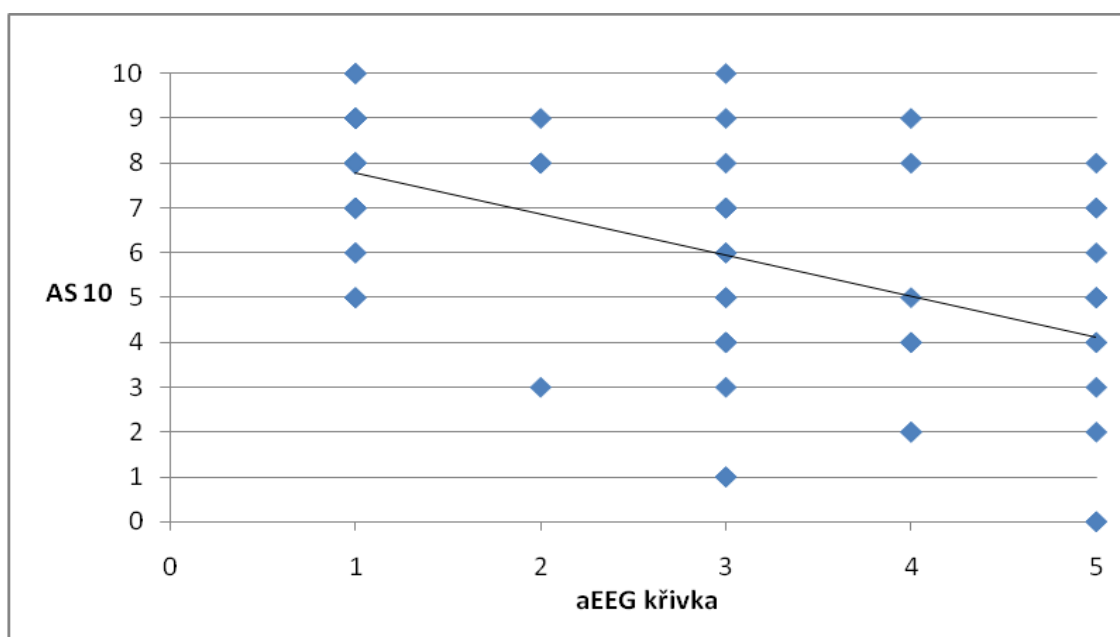
Hypoxicko-ischemická encefalopatie: 0 – bez rozvoje HIE, 1 – HIE I. stupně, 2 – HIE II. stupně, 3 – HIE III. stupně;

Graf 10c: Hodnocení vztahu skóre dle Apgarové v 5. minutě života a dlouhodobého vývoje



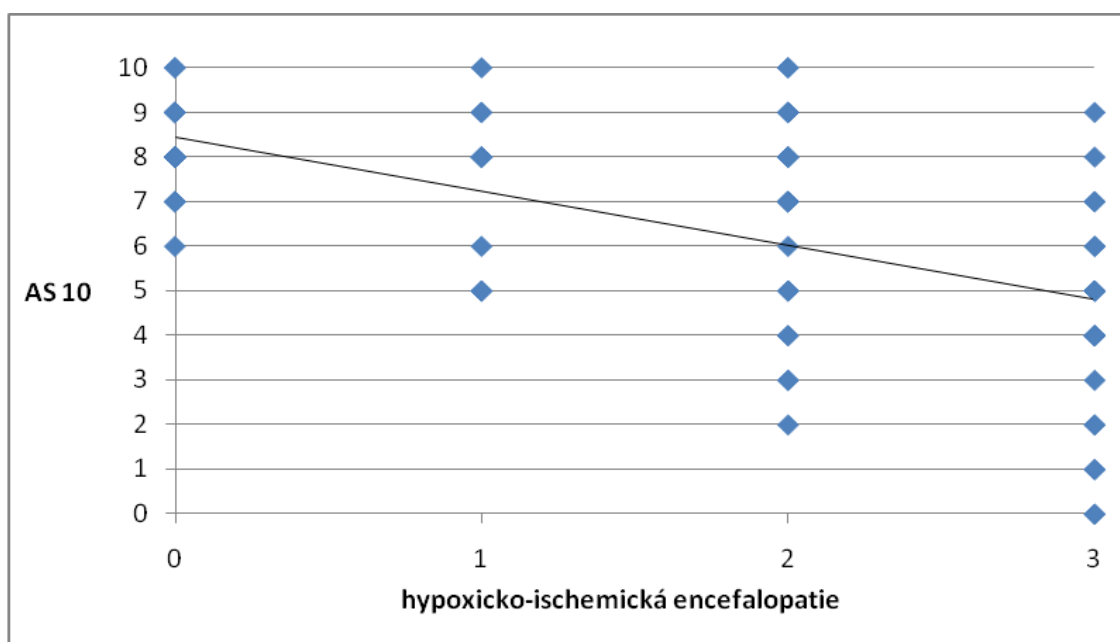
Neurologický vývoj: 1 – normální neurologický vývoj, 2 – mírné opoždění vývoje, hemisyn-
drom, 3 – těžká psychomotorická retardace, epilepsie, 4 – úmrtí v novorozeneckém období

Graf 11a: Hodnocení vztahu Apgar skóre v 10. minutě života a aEEG křivky



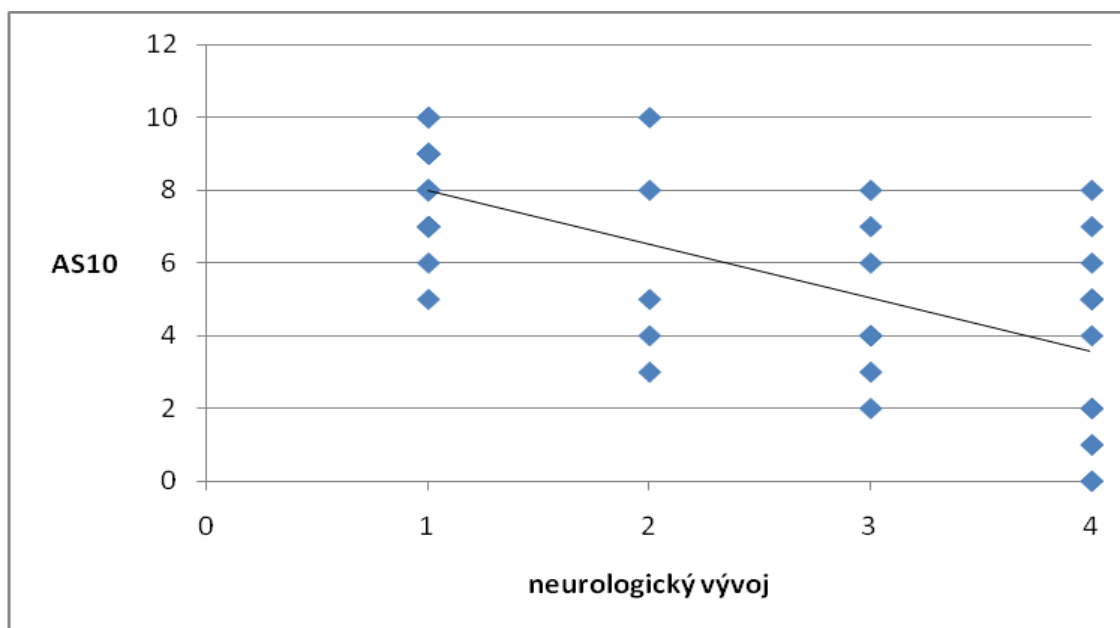
aEEG křivka: 1 – normální křivka, 2 – středně abnormální křivka, 3 – křivka typu „burst-suppression“, 4 – nízkovoltážní křivka, 5 – plochá křivka

Graf 11b: Hodnocení vztahu Apgar skóre v 10. minutě života a stupně HIE



Hypoxicko-ischemická encefalopatie: 0 – bez rozvoje HIE, 1 – HIE I. stupně, 2 – HIE II. stupně, 3 – HIE III. stupně

Graf 11c: Hodnocení vztahu Apgar skóre v 10. minutě života a dlouhodobého vývoje



Neurologický vývoj: 1 – normální neurologický vývoj, 2 – mírné opoždění vývoje, hemisyn-
drom, 3 – těžká psychomotorická retardace, epilepsie, 4 – úmrtí v novorozeneckém období

3.3.6. Využití metody aEEG při indikaci k řízené hypotermii

Při retrospektivním hodnocení byla řízená hypotermie z 86 pacientů indikována ve 40 případech (47 %), u 3 dětí (3 %) nebyla řízená hypotermie indikována vzhledem k nízkému gestačnímu věku a 7 dětí (8 %) nesplnilo podmínku věku do 6 hodin. U 20 dětí (23 %) nebyla hypotermie indikována vzhledem k normální aEEG křivce a u 16 dětí (19 %) na základě nesplnění více vstupních kritérií (graf 12).

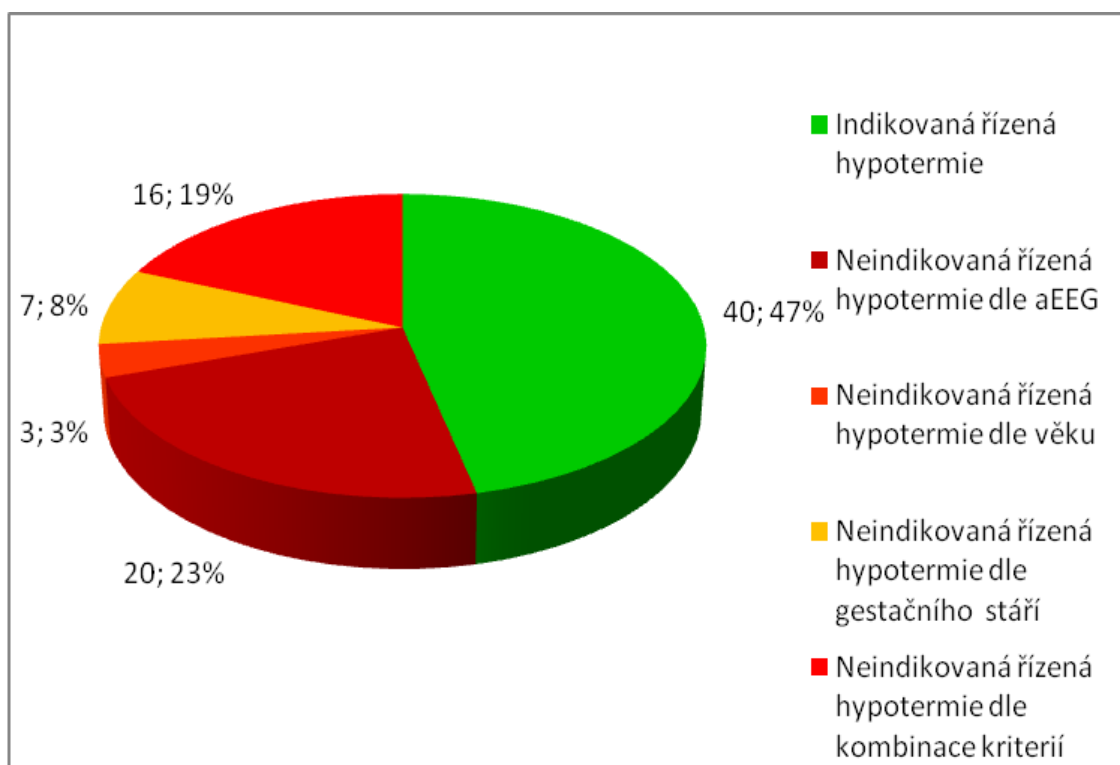
U 36 dětí, které by nesplnily indikační kriteria k řízené hypotermii, jsme hodnotili dlouhodobý vývoj (graf 13):

- normální vývoj – 30 dětí (83 %)
- mírné opoždění vývoje – 4 děti (11 %)
- úmrtí v novorozeneckém období – 2 děti (6 %)

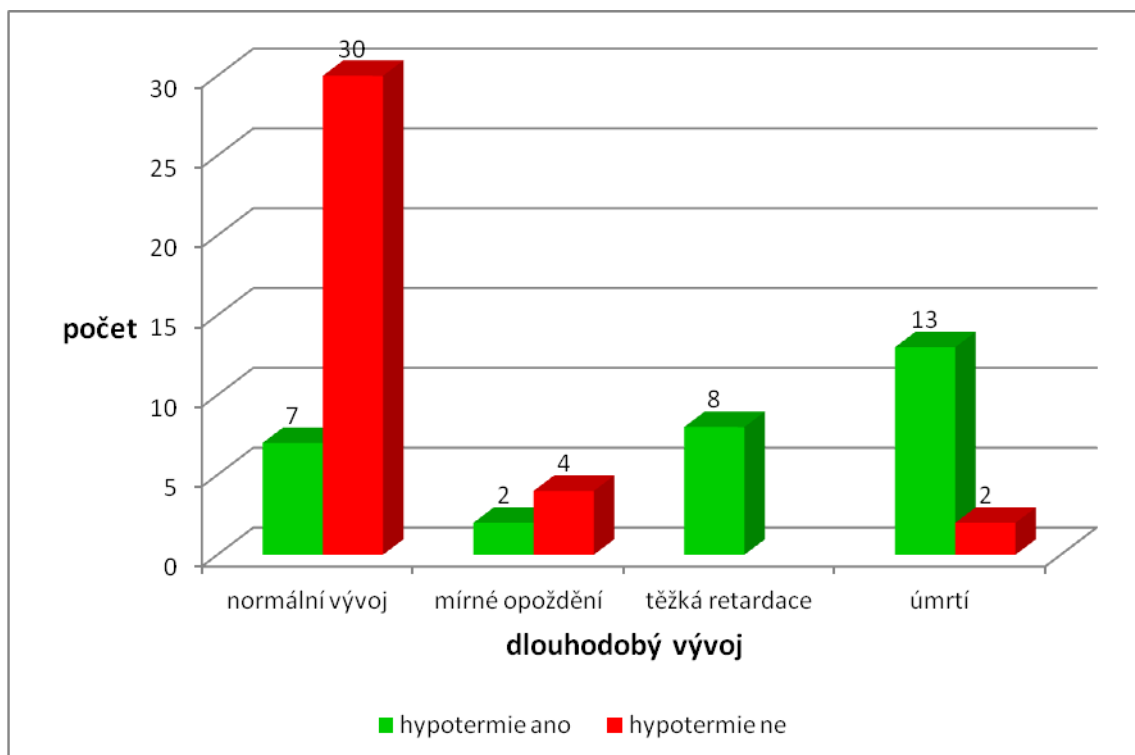
Dlouhodobý vývoj jsme hodnotili u 30 dětí, které by splnily indikační kriteria k řízené hypotermii:

- normální vývoj – 7 dětí (23 %)
- mírné opoždění vývoje – 2 děti (7 %)
- těžká retardace vývoje – 8 dětí (27 %)
- úmrtí v novorozeneckém věku – 13 dětí (43 %)

Graf 12: Indikace k řízené hypotermii – retrospektivní hodnocení

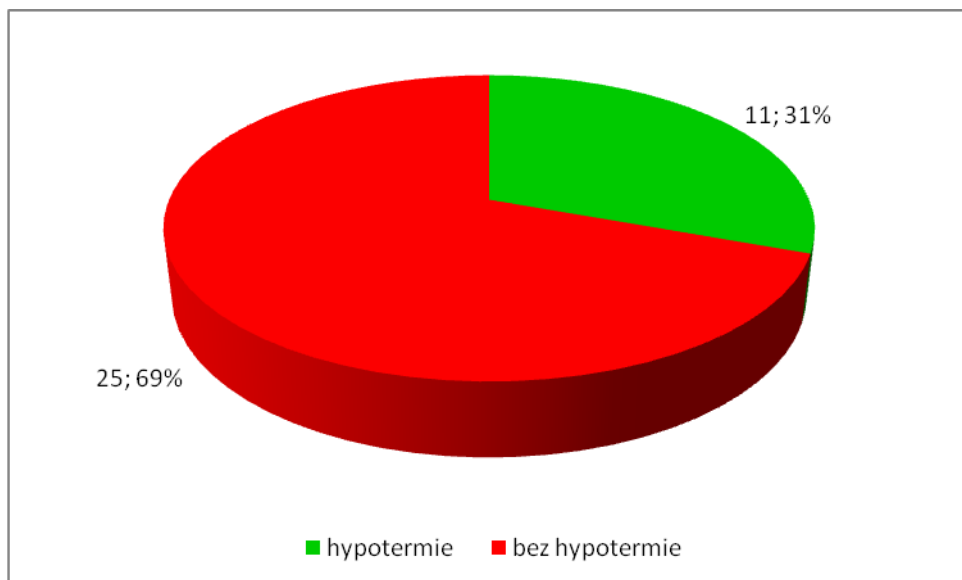


Graf 13: Hodnocení dlouhodobého vývoje dle indikace k řízené hypotermii



Z 36 pacientů, kteří byli hodnoceni po zavedení metody řízené hypotermie na NJIP, 25 dětí nesplnilo indikační kritéria k zahájení řízené hypotermie. U 11 novorozenců byla řízená hypotermie zahájena (graf 14).

Graf 14: Indikace k řízené hypotermii



Všechny děti, které nesplnily indikační kritéria, měly normální aEEG záznam.

U těchto dětí byl hodnocen krátkodobý neurologický vývoj:

bez rozvoje HIE – 10 novorozenců (40 %)

HIE I. stupně – 14 dětí (56 %)

HIE II. stupně – 1 dítě (4%) - rozvoj křečí ve věku 12 hodin (graf 15, 16)

Indikační kritéria k zahájení řízené hypotermie splnilo 11 novorozenců. Z těchto dětí měly (graf 15):

normální aEEG křivku – 3 děti (27 %)

středně abnormální křivku – 2 dětí (18 %)

křivku typu burst-suppression – 1 dítě (9 %)

nízkovoltážní křivku – 1 dítě (9 %)

plohou křivku – 4 novorozenci (37 %)

Děti s normální aEEG křivkou měly klinické křeče nebo paroxysmální aktivitu na aEEG, proto splnily indikaci k řízené hypotermii.

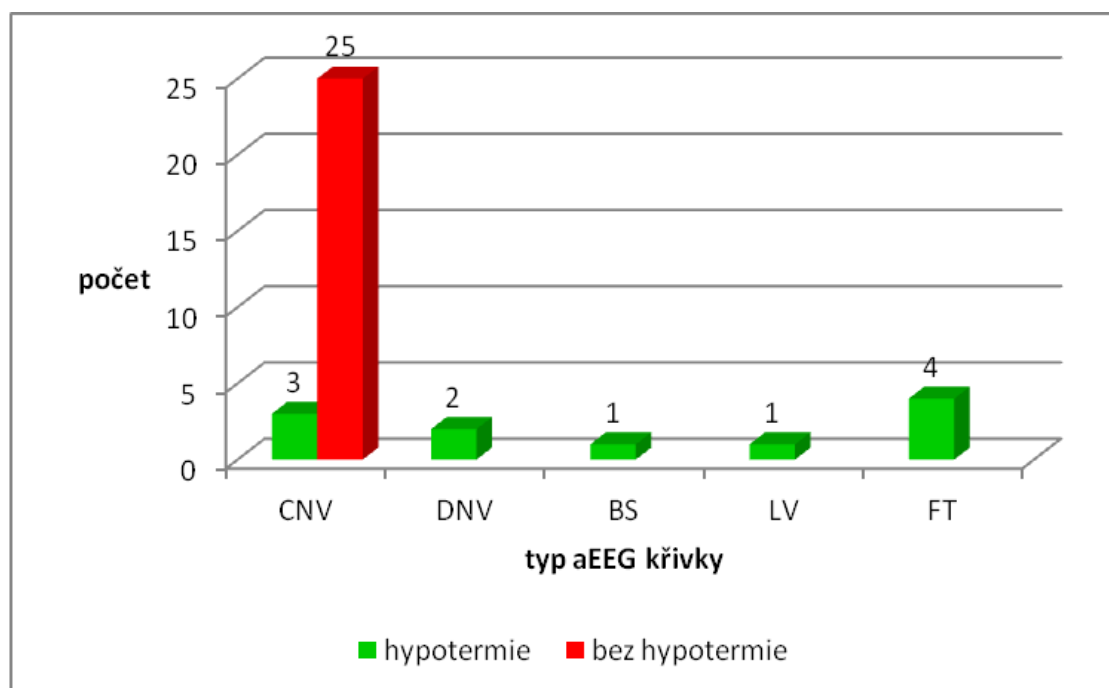
Krátkodobý vývoj jsme hodnotili jako (graf 16):

HIE II. stupně – 5 dětí (45 %)

HIE III. stupně – 6 dětí (55 %) k HIE III stupně, 4 zemřely v novorozeneckém věku (36 %)

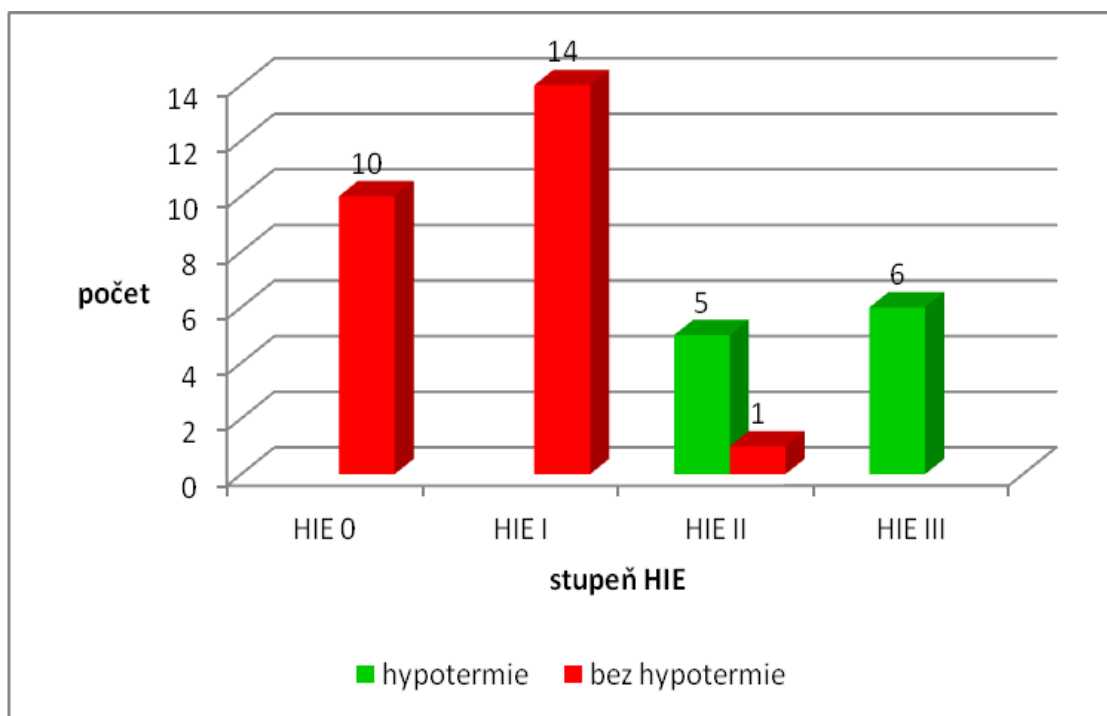
Vzhledem k nízkému věku pacientů nebyl zatím dlouhodobý vývoj hodnocen.

Graf 15: Hodnocení aEEG křivky pacientů, u kterých byla hodnocena indikace k řízené hypotermii



CNV – normální křivka, DNV – středně abnormální křivka, BS – křivka „výboj-oploštění“, LV – nízkovoltážní křivka, FT – plochá křivka

Graf 16: Hodnocení krátkodobého neurologického vývoje pacientů, u kterých byla hodnocena indikace k řízené hypotermii



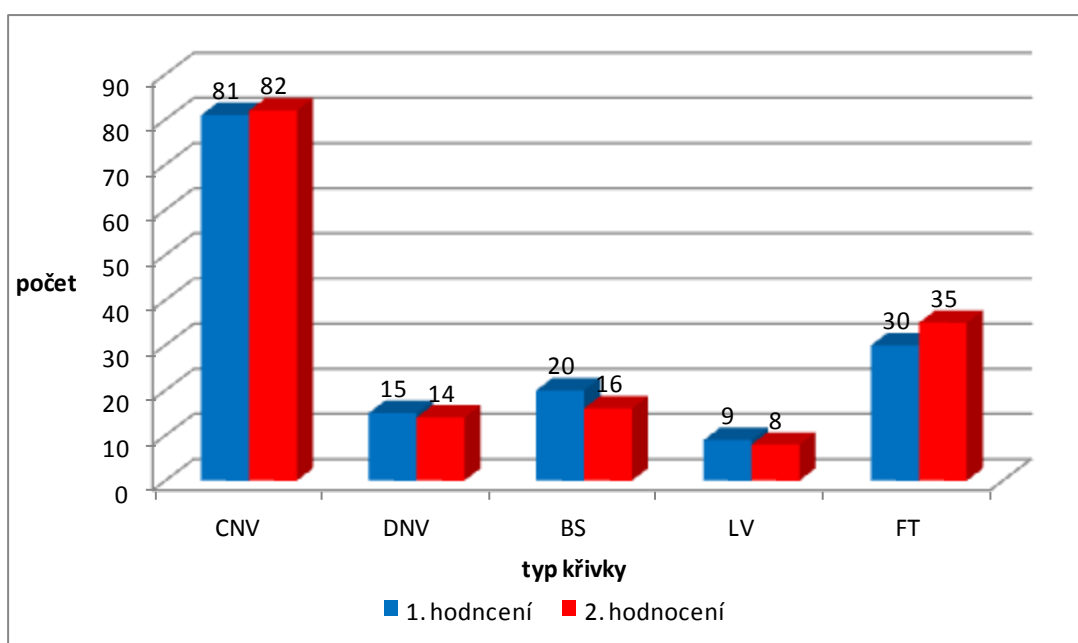
HIE 0 – bez rozvoje hypoxicko-ischemické encefalopatie, HIE 1, 2, 3 – hypoxicko-ischemická encefalopatie 1., 2., 3. stupně

3.3.7. Hodnocení intraindividuální a interindividuální variability při hodnocení aEEG

Intraindividuální variabilita

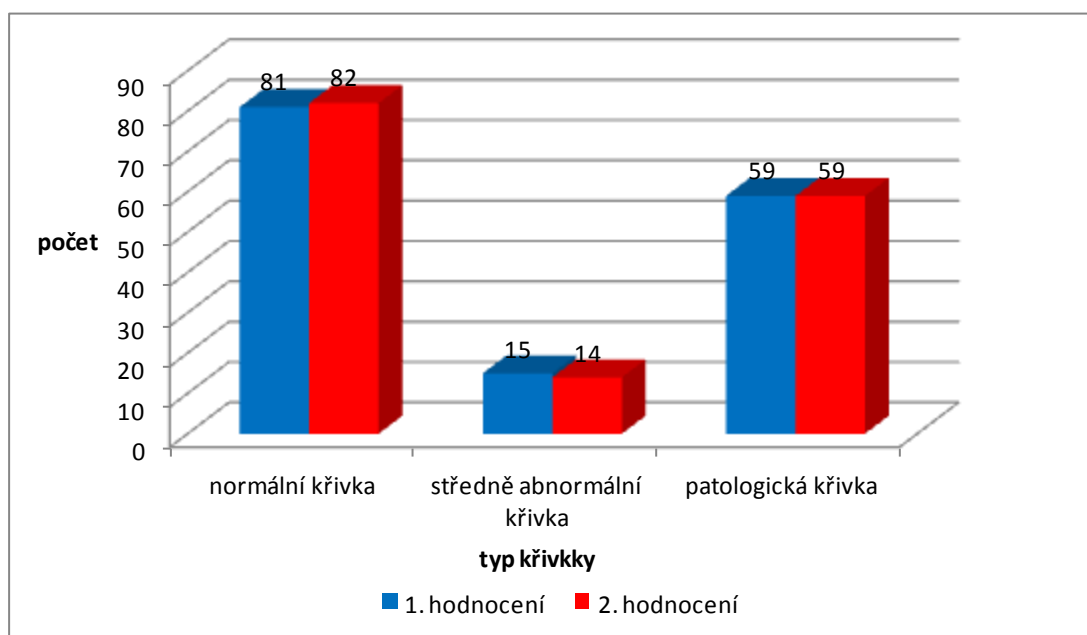
Celkem bylo vyhodnoceno 155 záznamů. Při využití klasifikace dle Helström-Westasové bylo shodně hodnoceno 89 % křivek, pokud jsme využili zjednodušené hodnocení dle al Nqueeba, potom jsme dosáhli shody v 95,4 % křivek. Koeficient spolehlivosti κ byl 0,83, respektive 0,92, přičemž při dosažení hodnot $\geq 0,75$ je považována za vysokou shodu (graf 17).

Graf 17a: Hodnocení intraindividuální variability při použití klasifikace dle Helström-Westasové.



CNV – normální křivka, DNV – středně abnormální křivka, BS – křivka „výboj-oploštění“, LV – nízkovoltážní křivka, FT – plochá křivka

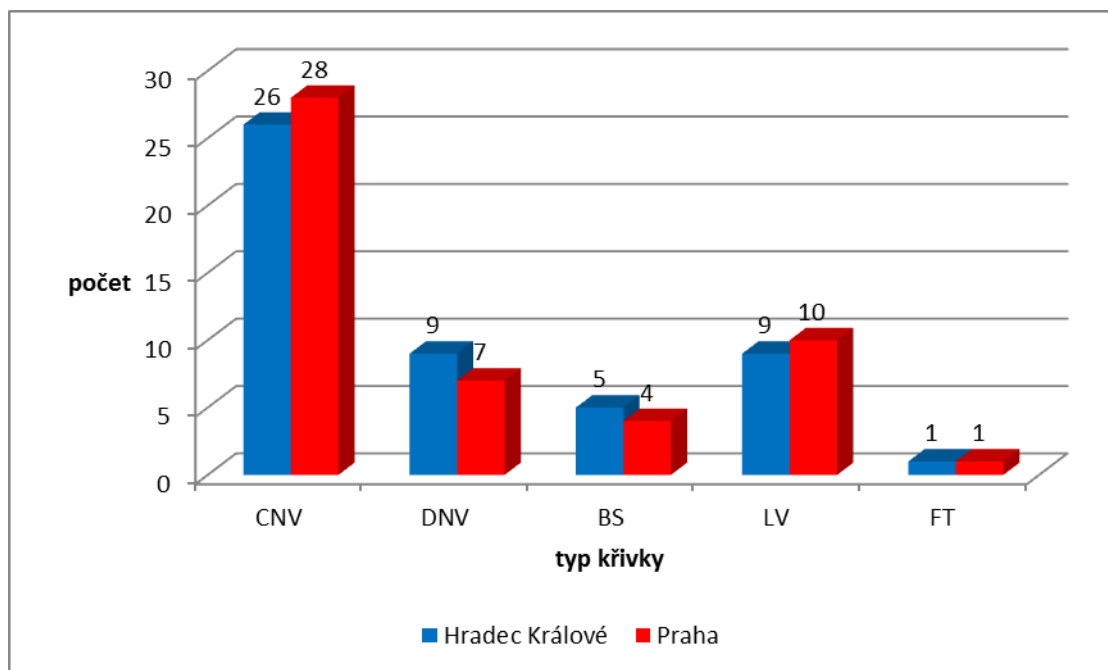
Graf 17b: Hodnocení intraindividuální variability při použití klasifikace dle al Naqueeba



Interindividuální variabilita

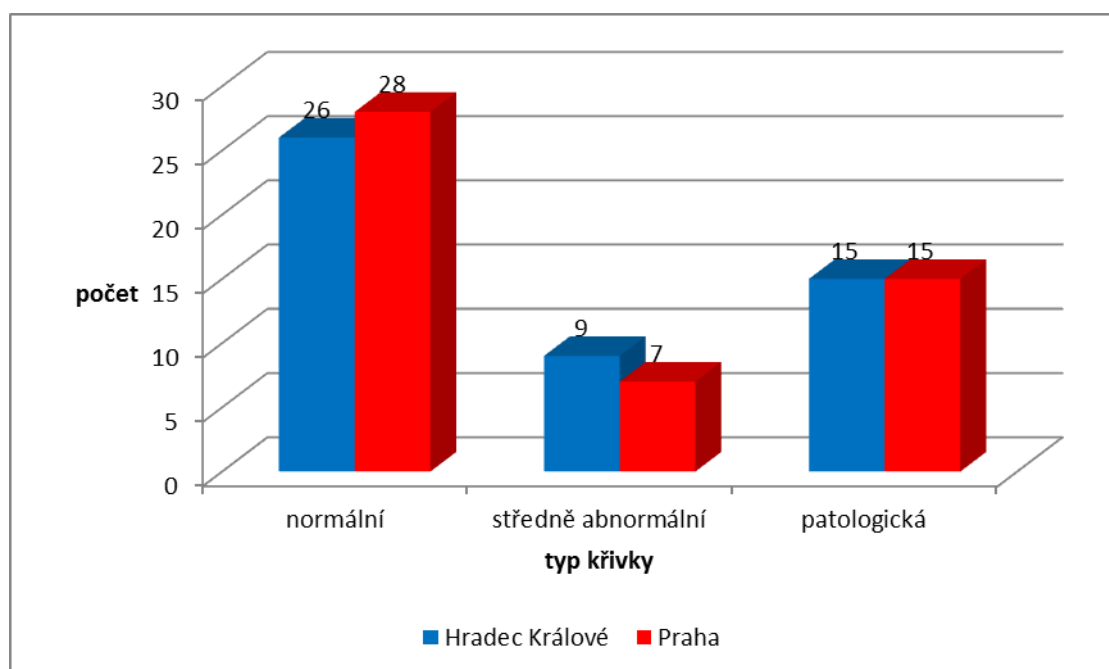
Celkem bylo vyhodnoceno 50 záznamů. Při využití klasifikace dle Hellström-Westasové bylo shodně hodnoceno 94 % křivek, pokud jsme využili zjednodušené hodnocení dle al Naqueeba, potom jsme dosáhli shody v 96 % křivek. Koeficient spolehlivosti κ byl 0,90, respektive 0,93, přičemž při dosažení hodnot $\geq 0,75$ je považována za vysokou shodu (graf 18).

Graf 18a: Hodnocení interindividuální variability při použití klasifikace dle Hellström-Westasové



CNV – normální křivka, DNV – středně abnormální křivka, BS – křivka „výboj-oploštění“, LV – nízkovoltážní křivka, FT – plochá křivka

Graf 18b: Hodnocení interindividuální variability při použití klasifikace dle al Naqueeba



3.4. Diskuze

V naší práci jsme se zaměřili, stejně jako autoři zahraničních studií, na význam monitorování aEEG v prvních hodinách života při predikci krátkodobého a zejména dlouhodobého vývoje [2, 7, 17, 49].

Při hodnocení abnormální křivky ve vztahu k predikci špatného krátkodobého vývoje (rozvoj hypoxicko-ischemické encefalopatie II. a III. stupně) jsme dosáhli senzitivity 77 %, specificity 100 %, PPV 100 %, NPV 74 %. Ve studii z roku 2003 [37] autoři hodnotili význam aEEG pro perzistující encefalopatii ve stáří 5 dnů, kdy senzitivita byla 79 %, specificita 89 %, PPV 73 % a NPV 90 %.

Při hodnocení významu abnormální aEEG křivky při určení prognózy dlouhodobého vývoje jsme dosáhli senzitivity 92 %, specificity 81 %, PPV 74 % a NPV 94 %. Ve studii z r. 1999 [2] byla senzitivita 100 %, specificita 82 %, PPV 85 %, NPV 100 %. Ve studii Toet a kol. [43] hodnotili význam aEEG pro predikci dlouhodobého vývoje ve stáří 3 a 6 hodin a dosáhli senzitivity 91 %, resp. 85 % a specificity 86 %, resp. 77 %.

Lze tedy říci, že při hodnocení významu aEEG při hodnocení krátkodobého a dlouhodobého vývoje jsme v našich podmínkách dosáhli srovnatelných výsledků jako v zahraničních studiích.

Vyhodnotili jsme také vztah mezi aEEG a dlouhodobým vývojem a stupněm HIE dle Sarnata a dlouhodobým vývojem jako dvou metod užívaných k predikci dalšího neurologického vývoje. Při hodnocení predikce dlouhodobého vývoje pomocí aEEG, resp. hodnocení dle Sarnata byla senzitivita 92 %, resp. 100 %, specificita 81 %, resp. 66 %, PPV 74 %, resp. 64 % a NPV 94 %, resp. 100 %. Stran senzitivity jsou výsledky srovnatelné. Při hodnocení specificity aEEG o něco lépe určí pacienty, kteří budou mít normální neurologický vývoj. Tyto dvě metody jsou tedy při určení prognózy dalšího vývoje srovnatelné, u obou metod byla prokázána statisticky významná závislost s dlouhodobým neurologickým vývojem. Předností monitorování aEEG je časový faktor, kdy můžeme poměrně přesně hodnotit prognózu před plnou manifestací neurologických příznaků [37, 43].

K hodnocení dlouhodobé prognózy dalšího psychomotorického vývoje je samozřejmě důležitý i další vývoj aEEG křivky, kdy sledujeme zejména dobu nástupu normální aktivity nebo alespoň postupnou úpravu křivky a také objevení se pravidelných cyklických změn.

Při sledování významnosti biochemických parametrů a AS ve vztahu ke krátkodobému a dlouhodobému vývoji se zdá být statisticky nejvýznamnější hladina laktátu a AS v 5. a 10. minutě života. Ve studii z roku 2012 Agrawal a kol. udává statisticky významnou závislost mezi AS v 1., 5. a 10. min a stupněm HIE (p 0,007, $< 0,001$, resp. $< 0,001$) [1]. Ale ve studii z roku 2008 nebyl při hodnocení AS v 1. a 5. min prokázán statisticky významný rozdíl mezi skupinou s příznivým a nepříznivým vývojem [31].

Při hodnocení významu pH a BE nebyla prokázána statisticky významná závislost mezi krátkodobým a dlouhodobým vývojem. V r. 2010 byla publikována rozsáhlá metaanalýza sledující vztah mezi pH a nepříznivým vývojem, jejím cílem nebylo určení významu pH jako prognostického testu [28]. V této studii byla restropektivně zpracována data od r. 1966 do r. 2008 dostupná v databázích Medline, Embase a Cochrane Library. Celkem bylo hodnoceno 51 studií, ve kterých bylo zahrnuto 481 753 dětí. Na základě této metaanalýzy byla prokázána statisticky významná závislost mezi pupečnickovým pH a neurologickým vývojem. Při hodnocení vztahu k rozvoji dětské mozkové obrny byla prokázána závislost jen v limitovaném počtu studií. Závislost byla statisticky pouze středně významná, navíc jak sami autoři uvádějí, kvalita studií byla různá.

Záznam aEEG v prvních hodinách života dobře koreluje se stupněm HIE, proto by tato metoda mohla být vhodná k výběru novorozenců k časnému zahájení hypotermie. Jak uvádí Azzopardi, je nutné indikovat k hypotermické léčbě děti, které budou mít pravděpodobně menší postižení, než by měly bez této léčby [3, 4]. Naopak je zbytečné vystavovat děti s dobrou prognózou potenciálně negativnímu vlivu této terapie. K zajištění největší účinnosti je nutno zahájit hypotermii do 6 hodin od inzultu. Gluckman provedl první velkou multicentrickou studii s využitím selektivní hypotermie (head-cooling), kdy do studie zařadili novorozence s mírnou až těžkou depresí nebo záchvatovou aktivitou na aEEG [10]. Ve skupině pacientů s hypotermií bylo těžce postižených nebo zemřelo 55 % proti 66 % v normotermické skupině. Pokud z hypotermické skupiny vyřadili novorozence s těžce patologickou křivkou, u kterých lze předpokládat minimální efekt hypotermické léčby, byl výsledek 48 % postižených v hypotermické skupině versus 66 % v normotermické skupině. Rozvoj motorického postižení byl snížen z 28 % na 12 % dětí. Shankaranová zařadila do multicentrické studie s celotělovou hypotermií 208 dětí podle laboratorních a klinických známek středně těžké až těžké hypoxie, bez monitorování aEEG aktivity [38]. U 205 dětí byl neurologický vývoj sledován do 18 měsíců věku. Úmrtí nebo středně těžká až těžká retardace psychomotorického vývoje byla hodnocena u 44 % dětí v hypotermické skupině proti 62 % v normotermické skupině.

Sledování celé skupiny provedl v malé studii Azzopardi, který využil k selekci pacientů aEEG, kdy u 10 dětí s patologickou aEEG křivkou (BS, LV, FT) zahájil hypotermii, z nich 6 dětí mělo normální neurologický vývoj a 3 děti zemřely. Normální aEEG křivku mělo 6 dětí, proto nebyly vybrány k hypotermii, u žádného z těchto dětí nedošlo k rozvoji závažné encefalopatie a neurologický vývoj ve 12 měsících věku byl normální [3].

Jednou z posledních publikovaných prací je studie neo.nEURO.network RCT, jejíž výsledky potvrzují předchozí studie [40]. V této práci bylo zahrnuto 129 novorozenců, u 111 byl hodnocen vývoj v 18 – 21 měsících života. Úmrtí nebo těžká retardace vývoje byla zaznamenána u 51 % dětí v hypotermické skupině a u 83 % dětí v normotermické skupině. V naší práci jsme při retrospektivním hodnocení ověřili indikační protokol, který vychází ze studie TOBY a neo.nEURO.network [4, 40]. Většina dětí, které by nebyly indikovány k hypotermii, měla normální vývoj nebo jen mírné opoždění, na rozdíl od skupiny dětí, které by indikaci splnily, z nichž většina měla těžké opoždění vývoje nebo zemřela v novorozeneckém období. K potvrzení indikačních kritérií došlo i ve skupině již chlazených pacientů, protože novorozenci, kteří kritéria nesplnili, neměli v krátkodobém vývoji známky HIE nebo jen HIE I. stupně. U novorozenců, kteří splnili indikační kritéria, došlo k rozvoji HIE II. a III. stupně.

Dosud publikované práce prokázaly efekt hypotermické léčby na zlepšení neurologického vývoje [3, 4, 5, 10, 13, 38, 40, 42]. K hypotermii by měli být indikováni novorozenci se středně těžkou a těžkou perinatální hypoxií, kteří splní indikační kritéria, včetně středně až těžce patologické aEEG křivky (DNV, BS, LV, FT), u kterých očekáváme redukci těžkých následků hypoxie v dalším neurologickém vývoji. Tyto výsledky by mělo potvrdit i porovnání našich pacientů splňujících indikační kritéria, kterým hypotermie nebyla poskytnuta s těmi, kteří již byli léčeni terapeutickou hypotermií. V současné době však máme k tomuto porovnání malý soubor chlazených pacientů.

Další indikací k zahájení hypotermie by měl být záchyt paroxysmální záchvatové aktivity nebo klinické křeče. Dle studie Hellström-Westasové [14, 17, 45] opakované křeče (klinické nebo subklinické) byly spojeny s horší prognózou dítěte, zatímco u dětí s jednou epizodou záchvatové aktivity byl u 50 % vývoj normální. Diagnostiku u novorozenců komplikuje časný výskyt subklinických nebo subtilních křečí, zejména u dětí s HIE, kdy se iniciální křeče velmi často klinicky projeví, ale následná záchvatová aktivita po podání první dávky antikonvulziv mívá subklinický průběh [35, 49]. S ohledem na možné ovlivnění prognózy indikovanou antikonvulzivní terapií je přínosné kontinuální monitorování aEEG, které může odhalit paroxysmální záchvatovou aktivitu bez klinického korelátu a sledovat efekt antikonvulzivní

terapie. Při hodnocení základní mozkové aktivity je nutné zahrnout i možný neurosedativní vliv antikonvulzivní terapie. Hellström-Westasová pozorovala u některých dětí s normálním neurologickým vývojem depresi základní aktivity a záznam typu „výboj-oploštění“ po podání fenobarbitalu. Dle klinického sledování však k výraznějšímu a dlouhodobějšímu ovlivnění mozkové aktivity dochází zejména u dětí se závažným poškozením mozku [17, 19, 20].

Je jisté, že hodnocení aEEG má význam při indikaci k řízené hypotermii, pokud je monitorování zahájeno nejpozději do 6 hodin po inzultu. Kombinace anamnestických dat, laboratorních a neurologických známek hypoxie a aEEG záznamu zpřesní selekci pacientů k hypotermii a pomůže vyřadit pacienty, jejichž další neurologický vývoj bude velmi pravděpodobně příznivý. Další otázkou je indikace u dětí s velmi těžkou depresí základní aktivity, kde očekáváme jen minimální efekt hypotermie [3]. Další důležitou indikací, kde selhává klinické hodnocení, je subklinicky probíhající paroxysmální aktivita, i přesto že pomocí aEEG nejsme schopni zachytit 100 % záchvatové aktivity [35].

Vzhledem k významu aEEG křivky při indikaci neuroprotektivní léčby je důležité shodné hodnocení bez závislosti na hodnotiteli či pracovišti. Al Naqeeb ve své práci hodnotil interindividuální variabilitu mezi hodnotiteli pomocí koeficientu κ a dosáhl hodnoty 0,85, přičemž výsledek 0,6 – 0,79 znamenal podstatnou shodu a výsledek $> 0,8$ perfektní shodu. Dle těchto kritérií jsme dosáhli perfektní shody při hodnocení intraindividuální i interindividuální variability. Malé rozdíly v hodnocení mohly být způsobeny aktualizací softwaru CFM monitoru, umožňující přesnější hodnocení zejména při rozlišování křivek typu DNV a BS. Další příčinou rozdílu v hodnocení křivek je postupné získávání zkušeností při hodnocení aEEG křivek. Výborné shody bylo dosaženo nezávisle na tom, zda bylo využito hodnocení 3 typů křivek nebo 5 typů křivek.

3.5. Závěr

V naší práci jsme se zaměřili na hodnocení aEEG a jeho významu při stanovení prognózy novorozenců po perinatální hypoxii. Prokázali jsme vztah mezi aEEG křivkou v prvních hodinách života a krátkodobým i dlouhodobým neurologickým vývojem. Vzhledem k dobré korelaci mezi typem křivky a stupně HIE dle klasifikace Sarnat-Sarnat, která je dlouho užívanou metodou pro odhad dalšího vývoje, je i metoda aEEG vhodným nástrojem k určení prognózy. Její výhodou je časový faktor a tím možnost využití při indikaci k řízené hypotermii. Zároveň jsme prokázali, že standardní hodnocení poporodní adaptace pomocí skóre dle Apgarové je prognosticky významným faktorem, proto má stále své místo v indikačních kriteriích k hypotermii.

Během osmi let, kdy je tato metoda používána na naší NJIP, se stala běžnou součástí péče o nemocné novorozence, nejenom o děti po perinatální hypoxii, ale i o novorozence s různými neurologickými obtížemi, jako jsou křeče, neuroinfekce, apnoické pauzy apod..

4. Hodnocení vyžívání mozkové aktivity u nezralých novorozenců

4.1. Metoda

V naší práci jsme se zaměřili na sledování vyžívání mozkové aktivity u nezralých novorozenců bez UZ známek závažného intraventrikulárního krvácení a poškození periventrikulární bílé hmoty v prvních dnech života.

K monitorování aEEG aktivity jsme vybrali novorozence narozené do 30. g.t.. První záznam byl získán v průběhu prvního týdne života, dále jsme pokračovali v monitorování v 1 – 2 týdenních intervalech. K monitorování byl použit aEEG monitor CFM 6000 Olympic Medical. U všech záznamů jsme hodnotili maturační skóre dle Burdjalova, dále procentuální zastoupení kontinuální aktivity a délku kontinuálních úseků aEEG křivky. Hodnocení psychomotorického vývoje ve 2 letech věku bylo provedeno ve spolupráci s klinickým psychologem pomocí metody BSID II v rámci sledování v Poradně pro rizikové novorozence.

4.2. Soubor

Během let 2007 – 2009 jsme získali záznamy 15 novorozenců (9 děvčátek a 6 chlapců). Průměrný gestační věk byl 27. g.t. (26. – 30. g.t.), porodní hmotnost byla průměrně 948g (700 – 1540g). Všechny děti při prvním UZ mozku měli normální nález bez krvácení, u 4 dětí bylo při pozdějších kontrolách diagnostikováno subependymální krvácení I. stupně bez další progrese (tab. 12).

Tab. 12. Charakteristika souboru nezralých novorozenců

	G.t.	Hmotnost	SEH/IVH	IUGR	PMV
1	26	1050	0	0	v normě
2	26	700	0	Ano	v normě
3	26	870	0	0	v normě
4	26	900	0	0	v normě
5	26	820	0	0	v normě
6	26	700	1 vlevo	Ano	SMR
7	27	760	0	Ano	v normě
8	27	1160	1 vlevo	0	v normě
9	28	1200	0	0	v normě
10	28	980	1 oboustranně	0	v normě
11	29	980	1 vpravo	0	v normě
12	29	1200	0	0	v normě
13	29	1420	0	0	v normě
14	30	1090	0	0	v normě
15	30	1540	0	0	v normě

G.t. – gestační týden, SEH/IVH – subependymální/intraventrikulární krvácení, IUGR – intrauterinní růstová restrikce, SMR – středně těžká mentální retardace

4.3. Výsledky

Celkem jsme získali 83 záznamy u 15 novorozenců. Průměrná délka monitorování byla 4 hodiny 26 minut. Jednotlivá data jsou shrnuta v tab. 13. Regresní analýzou byla prokázána závislost mezi gestačním věkem a jednotlivými sledovanými faktory na hladině významnosti 0,05. Se stoupajícím gestačním věkem narůstá počet bodů dle Burdjalova, procento kontinuální aktivity a délka kontinuálních úseků (graf 19 – 21). Porovnání počtu bodů mezi naší skupinou a originálním hodnocení dle Burdjalova je shrnuto v tab. 14.

Hodnocením vývojové zralosti ve 2 letech věku jsme zjistili, že většina námi sledovaných dětí má normální vývoj, pouze u jednoho z dětí byla zjištěna středně těžká mentální retardace (-3 SDS), jednalo se o dítě s jednostranným IVH I. stupně a zároveň s intrauterinní růstovou restrikcí, která sama o sobě se udává jako negativní prognostický faktor.

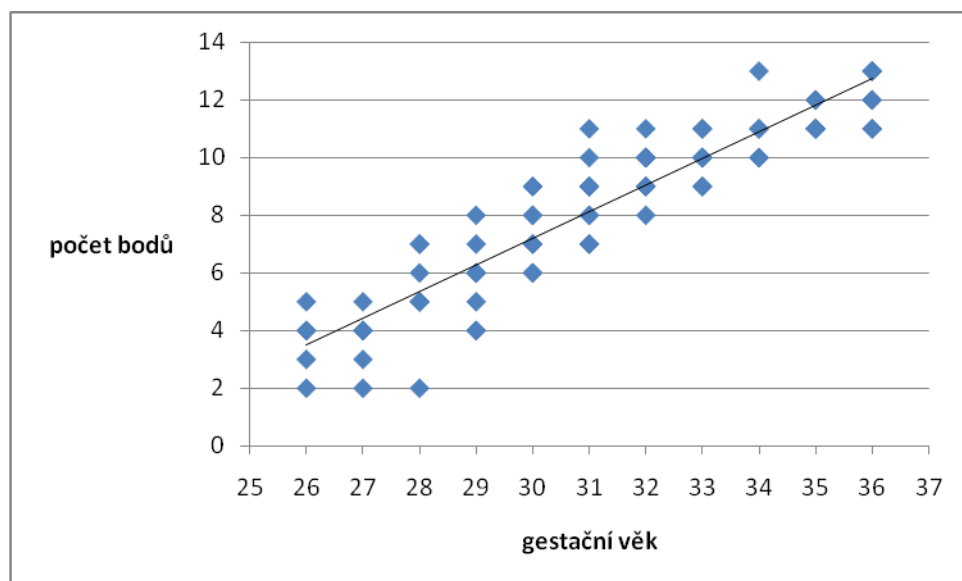
Tab. 13: Hodnocení vyzrávání mozkové aktivity – průměrné hodnoty (v závorce uvedeny hraniční hodnoty)

Gestační týden	Počet bodů	% kontinuální aktivity	Délka kontinuálních úseků
26	4 (2 – 5)	8,8 (0 – 25)	12 (0 – 20)
27	4 (2 – 5)	15,8 (0 – 30)	13,6 (0 – 30)
28	5 (2 – 7)	27,4 (12 – 48)	19,3 (10 – 40)
29	6 (4 – 8)	33,2 (10 – 70)	30,7 (15 – 60)
30	7 (6 – 9)	62 (28 – 78)	36,9 (15 – 60)
31	9 (7 – 11)	70,9 (42 – 90)	44 (20 – 80)
32	10 (8 – 11)	75,4 (50 – 85)	55,5 (40 – 80)
33	10 (9 – 11)	80,2 (65 – 93)	63,3 (50 – 80)
34	11 (10 – 13)	84,6 (76 – 91)	65 (50 – 80)
35	11 (11 – 12)	80,5 (74 – 84)	56,2 (40 – 65)
36	12 (11 – 13)	94,6 (88 – 100)	63,3 (50 – 90)

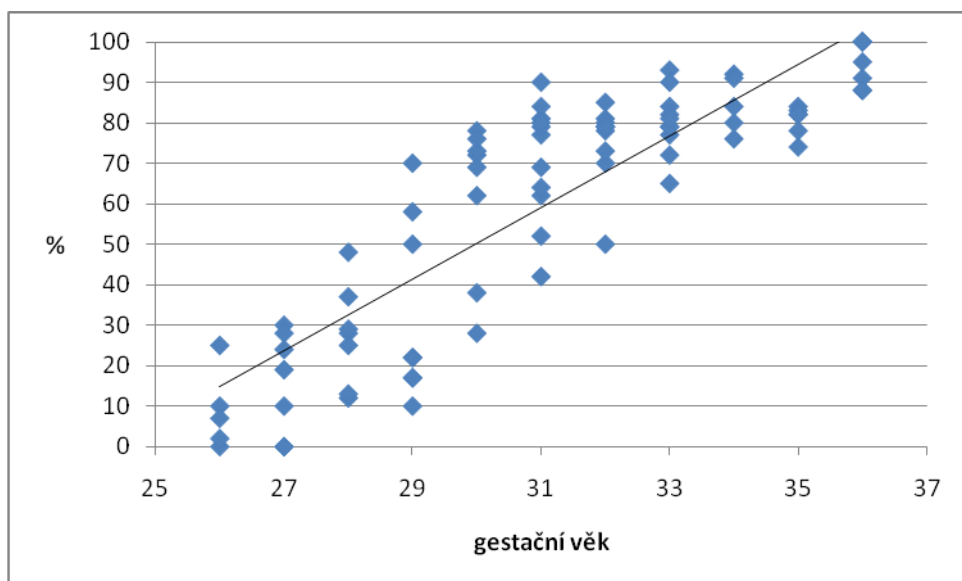
Tab. 14. Porovnání bodového skóre dle Burdjalova

Gestační týden	Skóre dle originální práce	Skóre v naší skupině
26	3-5	4
27	6	4
28	6	5
29	8	6
30	8	7
31	10	9
32	10	10
33	11	10
34	11	11
35	12	11
36	13	12

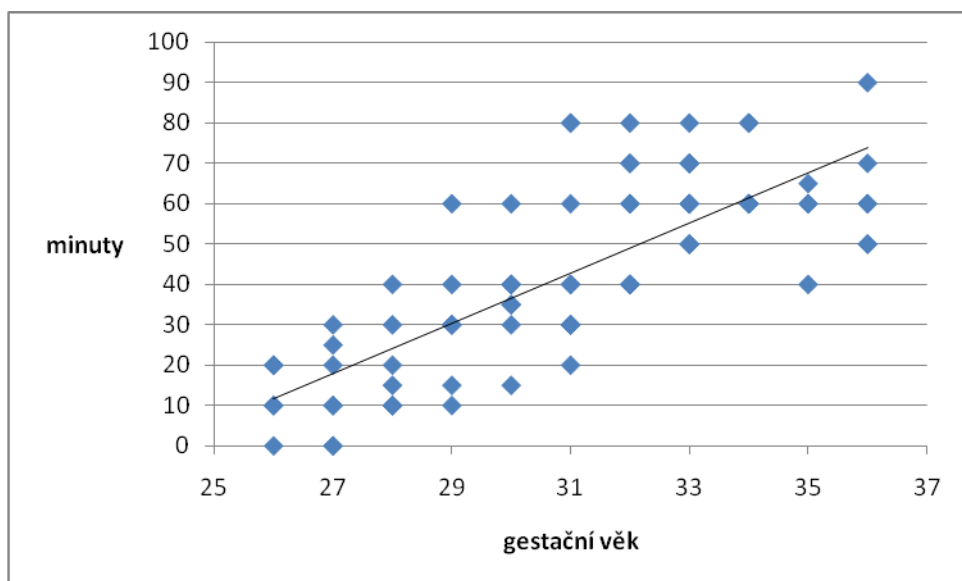
Graf 19: Korelace mezi gestačním věkem a počtem bodů dle skórovacího systému (Burdjalov)



Graf 20: Korelace mezi gestačním věkem a podílem kontinuity aEEG křivky



Graf 21: Korelace mezi gestačním věkem a délkou kontinuálních úseků aEEG křivky



4.4. Diskuze

Naše výsledky korelují s výsledky již publikovaných prací o vyzrávání mozkové aktivity. Na naši skupinu pacientů jsme aplikovali hodnocení vyzrávání mozkové aktivity pomocí skóre dle Burdjalova [8]. Pozorovali jsme postupné zvyšování počtu bodů. Průměrné hodnoty korelují s publikovanou originální prací.

Při hodnocení kontinuity základní aktivity jsme pozorovali její nárůst s gestačním věkem, největší nárůst jsme pozorovali do 30. g.t.. Dle publikovaných prací je základní aktivita u nejvíce nezralých novorozenců (24. – 26. g.t.) diskontinuální, s narůstajícím gestačním věkem (27. – 28. g.t.) se stává více kontinuální, maximum dosahuje kolem 30. – 31. g.t. [15, 32]. S kontinuitou základní křivky souvisí i dolní hranice pásma, kdy u velmi nezralých novorozenců pozorujeme mírnou depresi. Kolem 29. g.t. dochází k významnějšímu nárůstu dolní hranice pásma základní aktivity.

Během prvních 2 týdnů se objevují i cyklické změny. Hodnocení úseků kontinuální aktivity souvisí s vyzráváním cyklických změn. Pozorovali jsme prodlužování kontinuálních úseků v závislosti na gestačním věku, které je nejvíce patrné do 32. g.t.. V práci Burdjalova pozorovali první cyklické změny ve 27. g.t., ve 29. g.t. se stávají cykly více rozpoznatelné s ustálením cyklů kolem 34. g.t., ve 36. g.t. již hodnotíme cyklické změny jako zralé [8, 32, 33].

Studie publikovaná v r. 2005 se věnovala vlivu postnatálního a gestačního věku na maturaci aEEG [25]. Zdá se, že extrauterinní prostředí urychluje maturaci aEEG aktivity. V současné době není jasné, jestli urychlený vývoj mozku, který se neprojeví na vývoji hrubé motoriky, nebude mít nepříznivý vliv na kognitivní funkce a tím negativně neovlivní např. specifické školní dovednosti. Podkladem této hypotézy je, že urychlená maturace způsobuje dysmaturaci neuritů a synaptogenezi (Klebermass, Kuhle, Olischar – Intra- and extrauterine maturation...).

U novorozenců s rozvojem intrakraniálního krvácení dochází k depresi základní aktivity (EEG i aEEG). Elektrografická záchvatová aktivita, často probíhající subklinicky, se objevuje u 60 – 70 % dětí během vývoje závažného IVH [8, 20, 21].

Vývoj PVL je také spojen s depresí EEG aktivity a záchytem záchvatové aktivity. Známkou rozvoje poškození bílé hmoty jsou pozitivní ostré Rolandické vlny, které se objevují většinou kolem prvního týdne věku a mohou předcházet rozvoji cyst detekovatelných na UZ. V tomto případě však metoda aEEG selhává a není schopná tyto změny zachytit [6].

Chronické EEG změny zahrnují dysorganizaci základní aktivity a opožděné vyzrávání. Opožděné vyzrávání mozkové aktivity o více než 2 týdny v době termínu porodu je u nezralých novorozenců spojeno s rozvojem určitého postižení. Mírné prodloužení deprese v časném EEG záznamu a dysmaturita na pozdějších záznamech je pravděpodobně spojena s postižením vývoje kognitivních funkcí [15, 25, 32].

CFM se zdá být vhodnou metodou ke sledování vyzrávání mozkové aktivity. Ke kvantifikaci změn během maturace mozkové aktivity se zdá být velmi užitečný skórovací systém.

4.5. Závěr

Hodnocením této malé skupiny novorozenců, kteří neměli známky závažného intrakraniálního krvácení, jsme chtěli získat kontrolní skupinu nezralých dětí a porovnat naše hodnocení s hodnocením publikovaným v zahraničí. Vzhledem ke shodě v provedeném sledování se nám nyní otevírají další možnosti využití této metody. Na toto sledování by mělo navázat hodnocení dlouhodobého vývoje tzv. zdravých nezralých novorozenců včetně hodnocení kognitivních funkcí až do období školního věku. Z dalších možností monitorování aEEG u nezralých novorozenců je jistě kontinuální monitorování během prvních hodin až dnů života a záchyt závažného intrakraniálního krvácení s následným sledováním aEEG aktivity při možném rozvoji posthemoragického hydrocefalu. Vzhledem k zatím malému množství dostupných informací o mozkové aktivitě nezralých novorozenců se jistě nabídnou i další možnosti využití této metody.

5. Použitá literatura

1. AGRAWAL, J. Electrocardiographic and enzymatic correlations with outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Italian Journal of Pediatrics*, 2012, vol. 38, no. 33.
2. AL NAQUEEB N. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*, 1999, vol. 103, s. 1263 – 1271, ISSN 0031-4005.
3. AZZOPARDI D. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, 2000, vol. 106, s. 684 – 694, ISSN 0031-4005.
4. AZZOPARDI D. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *The New England Journal of Medicine*, 2009, vol. 361, no. 14, s. 1349 – 1358, ISSN 0028-4793.
5. BATTIN M. Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35,0 C and 34,5 C) after perinatal asphyxia. *Pediatrics*, 2003, vol. 111, s. 244 – 251, ISSN 0031-4005.
6. BERGER I, SCHIMMEL M.S. *Hot topics in neonatal neurology*. 1st printing, New York: Nova Science Publisher, 2008. ISBN 978-1-60456-112-8.
7. BJERRE I. Monitoring of cerebral function after severe asphyxia in infancy. *Archives of Disease in Childhood*, 1983, vol. 58, s. 997 – 1002, ISSN 0003-9888.
8. BURDJALOV V.F. Cerebral function monitoring: A new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics*, 2003, vol. 112, no. 4, s. 855 – 861, ISSN 0031-4005.
9. FRITZ K.I. Mechanisms of injury to the newborn brain. *Clinics in Perinatology*, 2006, vol. 33, no. 3, s. 573 – 591, ISSN 0095-5108.
10. GLUCKMAN P. D. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*, 2005, vol. 365, s. 663 – 670.
11. GRAVEN S. Sleep and brain development. *Clinics in perinatology*, 2006, vol. 33, no. 3, s. 693 – 706, ISSN 0095-5108.
12. GROENENDAAL F. Selection of babies for intervention after birth asphyxia. *Seminars in neonatology*, 2000, vol. 5, no. 1, s. 17 – 32, ISSN 1744-165X
13. GUNN A. J. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: A safety study, *Pediatrics*, 1998, vol.102, no. 4, s. 885 – 892, ISSN 0031-4005.

14. HELLSTRÖM-WESTAS L. Cerebral complications detected by EEG-monitoring during neonatal intensive care. *Acta Paediatrica Supplement*, 1989, vol. 360, s. 83 – 86.
15. HELLSTRÖM-WESTAS L. Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birth birthweight (ESLBW) infants, *Neuropediatrics*, 1991, vol. 22, s. 27 – 32, ISSN 0174-304X.
16. HELLSTRÖM-WESTAS L. Cerebroelectrical depression following surfactant treatment in preterm neonates, *Pediatrics*, 1992, vol. 89, s. 643 –647, ISSN 0031-4005.
17. HELLSTRÖM-WESTAS L. Predictive value of early continuous amplitude-integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 1995, vol. 72, no. 1, s. F34 – F38, ISSN 0003-9888.
18. HELLSTRÖM-WESTAS L. Early prediction of outcome with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. *Neuropediatrics*, 2001, vol. 32, s. 319 – 324, ISSN 0174-304X.
19. HELLSTRÖM-WESTAS L. Amplitude-integrated EEG: classification and interpretation in preterm and term infants. *NeoReviews*, 2006, vol. 7, s. 76-87.
20. HELLSTRÖM-WESTAS L. Amplitude-integrated electroencephalogram and cerebral Injury. *Pediatrics*, 2003, vol. 112, no. 4, s. 1001 – 1002, ISSN 0031-4005.
21. HELLSTRÖM-WESTAS L. Electroencephalography and brain damage in preterm infants. *Early Human Development*, 2005, no. 81, s. 255 – 261, ISSN 0378-3782.
22. HELLSTRÖM-WESTAS L. Continuous electroencephalography monitoring of the preterm infants. *Clinics in Perinatology*, 2006, 33, 633 – 647, ISSN 0095-5108.
23. HERBERTZ S. The effect of maturation and sedation on amplitude-integrated electroencephalogram of the preterm neonate: result of prospective study. *Acta paediatrica*, 2006, vol. 95, s. 1394 – 1399, ISSN 1651-2227.
24. KLEBERMASS K Evaluation of the cerebral function monitor as a tool for neurophysiological surveillance in neonatal intensive care patients, *Child's Nervous System*, 2001, vol. 17, no. 9, s.544-50, ISSN 0256-7040.
25. KLEBERMASS K. Intra- and extrauterine maturation of amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks of gestation. *Biology of the Neonate*, 2006, vol. 89, s. 120 – 125, ISSN 0006-3126.
26. KOMÁREK V. *Dětská neurologie: vybrané kapitoly*. 2.vydání. Praha:Galén, 2008. ISBN 978-80-7262-492-8.

27. LEHOVSKÝ M. *Elektroencefalografie u dětí*. 1.vydání. Praha: Avicenum, 1985. ISBN 08-080-85.
28. MALIN G.L. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis, *British Medical Journal*, 2010, vol. 340, c1471.
29. MAYNARD D.E. The cerebral function analysing monitor, *Anaesthesia*, 1984, vol. 39, s. 678 – 690.
30. MAYNARD D. Device for continuous monitoring of cerebral activity resuscitated patients, *British Medical Journal*, 1969, vol. 4, s. 545 – 546.
31. MING-HUNG L. Early Serum Biochemical Markers and Clinical Outcomes in Term Infants with Perinatal Asphyxia or Low Apgar scores, *Clinical Neonatology*, 2008, vol. 15, no. 1, s. 10-15, ISSN 2249-4847.
32. OLISCHAR M. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks gestational age. *Pediatrics*, 2004, vol. 113, no. 1, s. 606 – 606.
33. OSREDKAR D. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 2005, vol. 115, s. 327 – 332
34. PRIOR P.F. Monitoring Cerebral Function: Clinical Experience with new device for continuous recording of electrical activity of brain. *British Medical Journal*, 1971, vol. 2, s. 736 – 738
35. RENNIE J.M. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection, *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 2004, vol. 89, s. F37-F40.
36. SARNAT HB. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology*, 1976, vol. 33, no. 10, s. 696 – 705.
37. SHALAK L.F. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics*, 2003, vol. 111, no. 2, s. 351 – 357.
38. SHANKARAN S. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: Animal observations as a basis for randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics*, 2002, vol. 110, s. 377 – 385.

39. SHANY E. The influence of phenobarbital overdose on aEEG recordings, *European Journal of Paediatric Neurology*, 2004, vol. 8, s. 323 – 325.
40. SIMBRUNER G. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*, 2010, vol. 126, e771 – e778. ISSN 0031-4005.
41. STIDHAM G.L. Monitoring cerebral electrical function in the ICU, *Critical Care Medicine*, 1980, vol. 8, no 9. ISSN 0090-3493.
42. THORESEN M. Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant. *Current Opinion in Neurology*, 2005, vol. 18, s. 111-116. ISSN 1350-7540.
43. TOET M.C. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy, *Archives of Disease in Childhood*, 1999, vol. 81, s. F19 – F23.
44. TOET M.C. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates, *Pediatrics*, 2002, vol. 109, s. 772 – 779.
45. TOET M.C. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG – detected neonatal seizures. *Pediatric Neurology*, 2004, vol. 32, no. 4, s. 241-247. ISSN 0887-8994.
46. URBÁNEK K. *skriptum speciální neurologie*, 3. Vydání, Olomouc, Univerzita Palckého, 2000. ISBN 80-244-0183-5.
47. VERMA U.L. Cerebral function monitor in the neonate I: normal patterns, *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1984, vol. 26, s. 154 – 161.
48. VINIKER D.A. Cerebral function monitor studies in neonates, *Clinical Electroencephalography*, 1984, vol. 15, s. 185 – 195.
49. DE VRIES L.S. Role of Cerebral Function Monitoring in the Newborn. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*, 2005, vol. 90, s. F201-F207. ISSN 0003-9888.

Seznam použitých tabulek

- Tab. 1: Schéma hodnocení stupně hypoxicko-ischemické encefalopatie (Sarnat-Sarnat)
- Tab. 2: Skórovací systém vyžrávání aEEG aktivity u nezralých novorozenců
- Tab. 3: Vstupní kritéria pro zahájení terapeutické hypotermie
- Tab. 4: Rozdělení skupiny novorozenců s perinatální hypoxií dle pohlaví
- Tab. 5: Novorozenci s normální aEEG křivkou
- Tab. 6: Novorozenci se středně abnormální křivkou
- Tab. 7: Novorozenci s křivkou typu „výboj-oploštění“
- Tab. 8: Novorozenci s nízkovoltážní křivkou
- Tab. 9: Novorozenci s plochou křivkou
- Tab. 10: Novorozenci, u kterých byla hodnocena indikace k řízené hypotermii
- Tab. 11: Statistické hodnocení závislosti mezi hodnocenými parametry u hypoxických dětí a typem aEEG křivky, stupněm HIE a dlouhodobým vývojem.
- Tab. 12: Charakteristika souboru nezralých novorozenců
- Tab. 13: Hodnocení vyžrávání mozkové aktivity
- Tab. 14: Porovnání bodového skóre dle Burdjalova

Seznam použitých grafů

Graf 1: Hodnocení aEEG křivky

Graf 2: Hodnocení krátkodobého neurologického vývoje dle rozvoje hypoxicko-ischemické encefalopatie

Graf 3: Hodnocení dlouhodobého neurologického vývoje

Graf 4: Hodnocení vztahu aEEG křivky a krátkodobého vývoje

Graf 5: Hodnocení korelace mezi aEEG křivkou a dlouhodobým neurologickým vývojem

Graf 6: Hodnocení korelace mezi stupněm hypoxicko-ischemické encefalopatie a dlouhodobým neurologickým vývojem

Graf 7a: Hodnocení vztahu pupečnickového pH a aEEG křivky

Graf 7b: Hodnocení vztahu pupečnickového pH a stupně HIE

Graf 7c: Hodnocení vztahu pupečnickového pH a dlouhodobého vývoje

Graf 8a: Hodnocení vztahu pupečnickového BE a aEEG křivky

Graf 8b: Hodnocení vztahu pupečnickového BE a stupně HIE

Graf 8c: Hodnocení vztahu pupečnickového BE a dlouhodobého vývoje

Graf 9a: Hodnocení vztahu hladiny laktátu v prvních 12 hodinách života a aEEG křivky

Graf 9b: Hodnocení vztahu hladiny laktátu v prvních 12 hodinách života a stupně HIE

Graf 9c: Hodnocení vztahu hladiny laktátu v prvních 12 hodinách života a neurologického vývoje

Graf 10a: Hodnocení vztahu skóre dle Apgarové v 5. minutě života a aEEG křivky

Graf 10b: Hodnocení vztahu skóre dle Apgarové v 5. minutě života a stupně HIE

Graf 10c: Hodnocení vztahu skóre dle Apgarové v 5. minutě života a dlouhodobého vývoje

Graf 11a: Hodnocení vztahu Apgar skóre v 10. minutě života a aEEG křivky

Graf 11b: Hodnocení vztahu Apgar skóre v 10. minutě života a stupně HIE

Graf 11c: Hodnocení vztahu Apgar skóre v 10. minutě života a dlouhodobého vývoje

Graf 12: Indikace k řízení hypotermii – retrospektivní hodnocení

Graf 13: Hodnocení dlouhodobého vývoje dle indikace k řízení hypotermii

Graf 14: Indikace k řízení hypotermii

Graf 15: Typ aEEG křivky pacientů, u kterých byla hodnocena indikace k řízení hypotermii

Graf 16: Hodnocení krátkodobého neurologického vývoje pacientů, u kterých byla hodnocena indikace k řízení hypotermii

Graf 17a: Hodnocení intraindividuální variability při použití klasifikace dle Helström-Westasové.

Graf 17b: Hodnocení intraindividuální variability při použití klasifikace dle al Naqeeba

Graf 18a: Hodnocení interindividuální variability při použití klasifikace dle Helström-Westasové

Graf 18b: Hodnocení interindividuální variability při použití klasifikace dle al Naqeeba

Graf 19: Korelace mezi gestačním věkem a počtem bodů dle skórovacího systému (Burdjalov)

Graf 20: Korelace mezi gestačním věkem a podílem kontinuity aEEG křivky

Graf 21: Korelace mezi gestačním věkem a délkou kontinuálních úseků aEEG křivky

Seznam použitých obrázků

- Obr.1: Pomůcky k aplikaci elektrod, typy elektrod, zapojení kalíškových a hydrogelových
Elektrod
- Obr. 2: Schéma vzniku aEEG záznamu
- Obr. 3: Jednotlivé typy aEEG monitorů
- Obr. 4: Schéma normální křivky
- Obr. 5: Hodnocení aEEG záznamu dle al Naqeeba
- Obr. 6: Typy aEEG křivek
- Obr. 7: Hodnocení záchvatové aktivity na aEEG
- Obr. 8: Skórovací systém vyzrávání aEEG aktivity u nezralých novorozenců